



TESIS DOCTORAL

**PERFIL BIOQUÍMICO DEL RIESGO
CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN
EXTREMEÑA Y SU RELACIÓN CON
LA ASISTENCIA NEFROLÓGICA**

Pedro Jesús Labrador Gómez

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA

2015



TESIS DOCTORAL

**PERFIL BIOQUÍMICO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN
EXTREMEÑA Y SU RELACIÓN CON LA ASISTENCIA NEFROLÓGICA**

PEDRO JESÚS LABRADOR GÓMEZ

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA

Conformidad de los Directores:

Fdo: José Manuel Fuentes Rodríguez

Fdo: Juan Ramón Gómez-Martino Arroyo

2015

RESUMEN.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en Extremadura. La elevada presencia de factores de riesgo cardiovascular en la población extremeña podría justificarla.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido analizar la prevalencia de los parámetros bioquímicos del riesgo cardiovascular y la estratificación del mismo en la población extremeña.

Material y métodos.- Se han recogido todos los controles bioquímicos solicitados por los médicos de Atención Primaria del Área de Salud de Cáceres durante cinco años. Se ha analizado la prevalencia de diabetes, glucemia basal alterada, trastornos lipídicos, disminución del filtrado glomerular y proteinuria.

Se ha estratificado el riesgo cardiovascular de acuerdo a diferentes funciones. Se ha comparado las diferencias en la estimación del filtrado glomerular entre las ecuaciones CKD-EPI y MDRD. De acuerdo con las guías de tratamiento del colesterol se ha analizado el número de pacientes que precisarían iniciar tratamiento.

Resultados.- Se analizaron 304.523 analíticas de 97.470 pacientes. La prevalencia de diabetes y dislipemia fue del 4.5% y 53.4%. La afectación renal fue del 7.6%. Dependiendo de la función utilizada la prevalencia de riesgo cardiovascular elevado estuvo entre el 5.8% y el 35.7%. La necesidad de iniciar tratamiento con estatinas se situó entre el 5-35%.

Sólo un 1% de los pacientes analizados cumpliría criterios de remisión a nefrología.

Conclusiones.- La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en población extremeña es elevada. Hasta uno de cada tres pacientes puede ser considerado de alto riesgo con un simple control bioquímico. El inicio de tratamiento con estatinas sería recomendado hasta en el 33% de los controles bioquímicos.

Palabras clave: riesgo cardiovascular, prevalencia, enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Cardiovascular disease remains the leading cause of mortality in Extremadura. High prevalence of cardiovascular risk factors could be the reason.

The aim of our study was to analyse the prevalence of biochemical cardiovascular risk factors and to stratify cardiovascular risk in general population.

Material and Methods.- We collected all laboratory investigations from Primary Care along five years. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, dyslipidaemia, reduced renal function and/or elevated urinary excretion of albumin.

Cardiovascular risk was stratified according to different functions. Equations to estimate glomerular filtration rate were compared. Need for statins use was determined according to cholesterol treatment guidelines.

Results.- 304.523 laboratory investigations from 97.470 patients were analysed. Prevalence of diabetes and dyslipidaemia was 4.5 and 53.4%. Renal damage was present in 7.6%. High cardiovascular risk was present in 5.8 to 35.7% depending on cardiovascular function used. Need for statins use was 5 to 35%.

Only 1% of patients required referral to Nephrology.

Conclusions.- There is a high prevalence of cardiovascular risk factors in Extremadura. Until 33% of patients are stratified as high cardiovascular disease after a laboratory investigation. And 33% of patients required statins.

Keywords: cardiovascular risk, prevalence, chronic kidney disease.

Códigos UNESCO: 3202; 3207.04; 3205.06.

AGRADECIMIENTOS.

A mis directores de tesis, José Manuel Fuentes y Juan Ramón Gómez-Martino, por el esfuerzo y la dedicación empleadas en este nuestro proyecto. Su comprensión y su apoyo me han servido de estímulo para recorrer este camino. El fruto de esta tesis se debe en gran parte a vuestro empeño y trabajo.

A Juan Ramón, agradecerle su confianza a nivel personal y profesional desde que nos conocimos y aceptar el reto de dirigir este proyecto desde el principio.

A José Manuel, cuya amistad se remonta a nuestra infancia y juventud en los scouts, agradecerle el empeño en convertirme en DOCTOR. Algo comparable a la “Insignia Mowgli” honorífica.

A mis padres, por todo el sacrificio y el empeño puestos para que sus hijos pudiéramos alcanzar nuestras metas. Espero que este trabajo esté a la altura de todo su esfuerzo y les devuelva parte del cariño y el respeto que les tengo.

A mi hermano Jorge, que con sus consejos contribuyó sin saberlo a mejorar la calidad de este trabajo.

A toda la Sección de Nefrología del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres por su apoyo y motivación diarios. En especial a los residentes que en estos años han compartido en sus guardias mis preocupaciones y han sabido transmitirme su entusiasmo.

Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, que contribuyó a generar la idea de este proyecto y colaboraron en la realización de los primeros esbozos.

Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres, por su colaboración fundamental en la obtención de los datos bioquímicos.

A Eva, por su sacrificio abnegado en estos años y darme las dos cosas más maravillosas del mundo, Clara y Pablo.

A mis hijos, cuyas sonrisas iluminan mi mundo.

A mi hermano Sergio y mis abuelos. Hoy estarán orgullosos.

ÍNDICE.

Índice de tablas.

Índice de figuras.

Abreviaturas más utilizadas.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Nota histórica sobre las enfermedades cardiovasculares.

1.2. Importancia de las enfermedades cardiovasculares.

1.3. Factores de riesgo cardiovascular.

1.4. La enfermedad renal crónica como factor de riesgo cardiovascular.

1.5. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en Extremadura.

1.6. Estimación del riesgo cardiovascular.

1.7. Necesidad de la prevención cardiovascular.

1.8. Plan integral de enfermedades cardiovasculares en Extremadura.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

3.1. Hipótesis.

3.2. Objetivos principales.

3.3. Objetivos secundarios.

4. METODOLOGÍA.

4.1. Material.

4.2. Métodos.

4.3. Análisis estadístico.

5. RESULTADOS.

6. DISCUSIÓN.

7. CONCLUSIONES.

8. BIBLIOGRAFÍA.

9. COMUNICACIONES DURANTE LA REALIZACIÓN DE LA TESIS.

10. ANEXOS.

ÍNDICE DE TABLAS.-

Tabla 1.- Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y lesión de órgano diana (%) en estudio HERMEX.

Tabla 2.- Características de las funciones de estratificación de riesgo cardiovascular.

Tabla 3.- Prevalencia de glucemia basal alterada en función de los diferentes criterios, en los dos escenarios analizados, e incremento respecto al criterio anterior.

Tabla 4.- Resumen de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular analizados.

Tabla 5.- Valores medios de glucemia y perfil lipídico en el total de análisis bioquímicos de cada año y la variación entre el primer y último años.

Tabla 6.- Presencia de criterios bioquímicos del síndrome metabólico en los dos escenarios en función del género.

Tabla 7.- Prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular según la clasificación KDIGO para las dos ecuaciones utilizadas y en los dos escenarios.

Tabla 8.- Grados de proteinuria en función del método empleado y su equivalente clínico.

Tabla 9.- Distribución anual del número de analíticas con cuantificación de la proteinuria y su distribución por niveles.

Tabla 10.- Distribución del total de las analíticas según el estadio de filtrado glomerular de acuerdo con las dos ecuaciones analizadas.

Tabla 11.- Diferencias entre los pacientes concordantes con los pacientes donde MDRD-IDMS subestima o sobrestima el estadio de filtrado glomerular respecto a CKD-EPI.

Tabla 12.- Diferencias entre los pacientes concordantes en el estadio G3a, respecto a aquellos en que alguna ecuación subestima el estadio de filtrado glomerular.

Tabla 13.- Diferencias entre los pacientes con filtrado glomerular <60 mL/min/1.73m² concordantes con los pacientes donde MDRD-IDMS sobrestima o subestima el estadio de filtrado glomerular.

Tabla 14.- Porcentaje de albuminuria y proteinuria en función del filtrado glomerular estimado (FGe) y el rango de glucemia.

Tabla 15.- Distribución de los 97.470 pacientes en función del filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI y el grado de proteinuria.

Tabla 16.- Pronóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) en función del estadio de filtrado glomerular (FG) estimado y el grado de proteinuria según las guías KDIGO sobre ERC.

Tabla 17.- Resumen de las funciones de riesgo analizadas.

Tabla 18.- Concordancia entre la función SCORE y la función de Framingham propuesta por Wilson.

Tabla 19.- Concordancia entre la función SCORE y la función de Framingham propuesta por D'Agostino.

Tabla 20.- Concordancia entre la guía de la ACC/AHA y la guía europea de prevención cardiovascular sobre la necesidad de inicio de tratamiento con estatinas.

Tabla 21.- Porcentaje de pacientes que mantienen la prescripción de estatinas de acuerdo con la guía de la ACC/AHA.

Tabla 22.- Porcentaje de pacientes que mantienen la prescripción de estatinas de acuerdo con la guía europea de prevención cardiovascular.

Tabla 23.- Diferencias entre los pacientes reclasificados por la guía ACC/AHA de forma distinta por las guías sobre la indicación de tratamiento con estatinas.

Tabla 24.- Diferencias entre normoglucémicos, glucemia basal alterada y diabetes mellitus.

Tabla 25.- Diferencias entre pacientes en función del FG estimado mediante CKD-EPI.

Tabla 26.- Análisis multivariante sobre factores asociados a la presencia de anemia.

Tabla 27.- Análisis multivariante sobre factores asociados a la presencia de hiperuricemia.

Tabla 28.- Diferencias entre los pacientes con analíticas subsidiarias de remisión y aquellos sin criterio de remisión a nefrología.

Tabla 29.- Diferencias entre los pacientes con analíticas con FGe <60 mL/min/1.73m² subsidiarios de remisión y aquellos sin criterio de remisión a nefrología.

ÍNDICE DE FIGURAS.-

- Figura 1.- Pirámide poblacional de nuestra muestra.
- Figura 2.- Pirámide poblacional de la provincia de Cáceres.
- Figura 3.- Pirámide poblacional del área de salud de Cáceres.
- Figura 4.- Pirámide poblacional de la población de referencia para el laboratorio del hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres.
- Figura 5.- Porcentaje de individuos analizados respecto a población de referencia por quinquenios y género.
- Figura 6.- Proporción de hombres en cada quinquenio.
- Figura 7.- Porcentaje de hombres y mujeres con edad superior al punto del corte.
- Figura 8.- Distribución de las glucemias.
- Figura 9.- Prevalencia de glucemia basal alterada en función del género y distribuida por quinquenios, de acuerdo con el análisis basado en las glucemias más bajas.
- Figura 10.- Prevalencia de glucemia basal alterada en función del género y distribuida por quinquenios, de acuerdo con el análisis basado en las glucemias más elevadas.
- Figura 11.- Prevalencia de glucemia basal alterada de acuerdo con los diferentes criterios y en los dos escenarios analizados.
- Figura 12.- Niveles medios de colesterol total, HDL-colesterol, colesterol no HDL, LDL-colesterol y triglicéridos en el total de analíticas y por género.
- Figura 13.- Distribución de colesterolemia total en el total de analíticas en función del género.
- Figura 14.- Distribución de trigliceridemia en el total de analíticas en función del género.
- Figura 15.- Prevalencia de niveles elevados de colesterol total en los distintos quinquenios y en función del género.
- Figura 16.- Prevalencia de niveles elevados de colesterol en los distintos quinquenios global y en función del género.
- Figura 17.- Prevalencia de niveles de HDL-bajo en los diferentes quinquenios a nivel global y en función del género.
- Figura 18.- Prevalencia de niveles de HDL-bajo en los distintos quinquenios, a nivel global y en función del género.
- Figura 19.- Prevalencia de LDL-colesterol elevado en los diferentes quinquenios a nivel global y en función del género.
- Figura 20.- Prevalencia de niveles de LDL-colesterol elevado en los diferentes quinquenios a nivel global y en función del género.
- Figura 21.- Prevalencia de hipertrigliceridemia en los distintos quinquenios a nivel global y en función del género.
- Figura 22.- Prevalencia de hipertrigliceridemia en los distintos quinquenios a nivel global y en función del género.

Figura 23.- Prevalencia de dislipemia global y por género en los diferentes quinquenios.

Figura 24.- Prevalencia de dislipemia global y por género en los diferentes quinquenios.

Figura 25.- Prevalencia de diabetes mellitus en función del género y distribuida por quinquenios, de acuerdo con el análisis basado en las glucemias más bajas.

Figura 26.- Prevalencia de diabetes mellitus en función del género y distribuida por quinquenios, de acuerdo con el análisis basado en las glucemias más elevadas.

Figura 27.- Relación entre el filtrado glomerular estimado mediante MDRD-IDMS y la edad, en función del género en el primer escenario.

Figura 28.- Relación entre el filtrado glomerular estimado mediante MDRD-IDMS y la edad, en función del género en el segundo escenario.

Figura 29.- Distribución de pacientes en función del filtrado glomerular estimado por MDRD-IDMS global y por género, de acuerdo con el análisis más benévolo.

Figura 30.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios.

Figura 31.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en hombres.

Figura 32.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en mujeres.

Figura 33.- Distribución de pacientes en función del filtrado glomerular estimado por MDRD-IDMS global y por género, de acuerdo con el peor escenario.

Figura 34.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios.

Figura 35.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en hombres.

Figura 36.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en mujeres.

Figura 37.- Relación entre el filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI y la edad en función del género en el primer escenario.

Figura 38.- Relación entre el filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI y la edad en función del género en el segundo escenario.

Figura 39.- Distribución de pacientes en función del filtrado glomerular estimado por CKD-EPI global y por género, de acuerdo con el análisis más benévolo.

Figura 40.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios.

Figura 41.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado a lo largo de los distintos quinquenios en hombres.

Figura 42.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado a lo largo de los distintos quinquenios en mujeres.

Figura 43.- Distribución de pacientes en función del filtrado glomerular estimado por CKD-EPI global y por género, de acuerdo al peor escenario.

Figura 44.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios.

Figura 45.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en hombres.

Figura 46.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en mujeres.

Figura 47.- Prevalencia de lesión de órgano diana (LOD) y enfermedad clínica asociada (ECA) en los distintos quinquenios en función del género de acuerdo con el primer escenario.

Figura 48.- Prevalencia de lesión de órgano diana (LOD) y enfermedad clínica asociada (ECA) en los distintos quinquenios en función del género en el segundo escenario.

Figura 49.- Diagrama de Bland-Altman de la relación entre las ecuaciones Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD-IDMS) y Chronic Kidney Disease-Epidemiology (CKD-EPI).

Figura 50.- Evolución de la diferencia entre el filtrado glomerular estimado por ambas ecuaciones con la edad.

Figura 51.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado por quinquenio y género en el primer escenario.

Figura 52.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado por quinquenio y género en el segundo escenario.

Figura 53.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado por quinquenio y género en el primer escenario.

Figura 54.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado por quinquenio y género en el segundo escenario.

Figura 55.- Prevalencia de riesgo coronario a 10 años elevado de acuerdo con el estudio Framingham por quinquenios y en función del género en el primer escenario.

Figura 56.- Prevalencia de riesgo coronario a 10 años elevado de acuerdo con el estudio Framingham por quinquenios y en función del género en el segundo escenario.

Figura 57.- Prevalencia de riesgo cardiovascular elevado de acuerdo a la ACC/AHA por quinquenios y en función del género en el primer escenario.

Figura 58.- Prevalencia de riesgo cardiovascular elevado de acuerdo a la ACC/AHA por quinquenios y en función del género en el segundo escenario.

Figura 59.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado por quinquenio y género en el primer escenario.

Figura 60.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado por quinquenio y género en el segundo escenario.

Figura 61.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado por quinquenio y género en el primer escenario.

Figura 62.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado por quinquenio y género en el segundo escenario.

Figura 63.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías de la ACC/AHA, en función de quinquenios y género en el primer escenario.

Figura 64.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías de la ACC/AHA, en función de quinquenios y género en el segundo escenario.

Figura 65.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías europeas de prevención cardiovascular, en función de quinquenios y género en el primer escenario.

Figura 66.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías europeas de prevención cardiovascular, en función de quinquenios y género en el segundo escenario.

Figura 67.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías KDIGO, en función de quinquenios y género en el primer escenario.

Figura 68.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías KDIGO, en función de quinquenios y género en el segundo escenario.

Figura 69.- Distribución de niveles de hemoglobina en función del filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI.

Figura 70.- Prevalencia de anemia en función del estadio del filtrado glomerular estimado (FGe) mediante CKD-EPI y género.

Figura 71.- Prevalencia de anemia grave (hemoglobina <10 g/dL) en función del estadio de filtrado glomerular estimado (FGe) mediante CKD-EPI y género.

Figura 72.- Distribución de niveles de ácido úrico en función del filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI.

Figura 73.- Prevalencia de hiperuricemia en función del estadio del filtrado glomerular estimado (FGe) mediante CKD-EPI y género.

Figura 74.- Prevalencia de hiperuricemia grave (ácido úrico >9 mg/dL) en función del estadio de filtrado glomerular estimado (FGe) mediante CKD-EPI y género.

ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS.

ACC	American College of Cardiology.
ADA	American Diabetes Association.
AEEs	Agentes estimulantes de la eritropoyesis.
AHA	American Heart Association.
AP	Antecedentes personales.
ATP III	Adult treatment panel III.
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease.
CAC	Cociente albuminuria/creatinina.
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - EPIdemiology Collaboration.
EAP	Enfermedad arterial periférica.
EC	Enfermedad coronaria.
ECV	Enfermedades cardiovasculares.
ERC	Enfermedad renal crónica.
ERICE	Ecuación de Riesgo Cardiovascular Española.
ESC	European Society of Cardiology.
ESH	European Society of Hypertension.
FG	Filtrado Glomerular.
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular.
GBA	Glucemia basal alterada.
HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol.
HTA	Hipertensión arterial.
HVI	Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
IDF	International Diabetes Federation.
IDMS	Isotopic Dilution Mass Spectrometry.
IMC	Índice de masa corporal.
INE	Instituto Nacional de Estadística.
KDIGO	Kidney Disease: International Global Outcomes.
LDL-c	Low-density lipoprotein cholesterol.
LOD	Lesión de órgano diana.
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PAs	Presión Arterial sistólica.
PIDIA	Plan Integral de Diabetes.
PIEC	Plan Integral sobre Enfermedades Cardiovasculares.
RCV	Riesgo cardiovascular.
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation Project.
SM	Síndrome metabólico.
SNS	Sistema Nacional de Salud.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 NOTA HISTÓRICA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

La historia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) es la historia de nuestra lucha por la supervivencia, contra la propia enfermedad, y consecuencia de nuestro desarrollo socioeconómico, con el cambio del estilo de vida hacia formas más evolucionadas.

Desde el principio de los tiempos, el corazón y la circulación de la sangre han preocupado al ser humano. En el antiguo Egipto, tras la muerte de una persona, según el capítulo 125 del *Libro de los muertos* (siglo XV a.C.), el corazón del individuo era pesado ante Maat (dios de la Verdad, la Justicia y la Armonía cósmica), en presencia de Osiris y de otros cuarenta y dos dioses, para poder pasar al otro mundo. En la India, el Súruta Samhita, texto de medicina sánscrito datado en el siglo VI a.C., menciona por primera vez síntomas coherentes con la angina de pecho y con la hipertensión arterial. En la Grecia Clásica se creía que las arterias contenían aire, como lo indica su nombre *aerterien*, de los términos *aer* (aire) y *terein* (contener). Hipócrates de Kos (460-370 a.C.) en uno de sus célebres aforismos estableció “*cor aegrotari non potest*” (el corazón no puede enfermar). Esto hizo que no se prestara atención al mismo en el mundo clásico durante siglos. Aristóteles (384-322 a.C.) pensaba que la sangre tenía su origen en el corazón y nutría al resto del organismo. Y no fue hasta Séneca el viejo (54 a.C.- 39 d.C.) cuando se describe la angina de esfuerzo en Europa. Galeno (130-200) demostró que por las arterias circulaba sangre y no aire. Las primeras representaciones del sistema cardiovascular aparecen ya en el Renacimiento, con autores como Leonardo da Vinci (1452-1519). Andrés Vesalio (1514-1564) en su libro *De Humani Corporis Fabrica* elaboró diversas ilustraciones sobre el corazón y el sistema cardiovascular. William Harvey (1578-1657) es considerado el padre de la cardiología al describir correctamente la circulación sistémica. Giovanni Borrelli (1608-1679) fue el primero en darse cuenta que el corazón era el que bombeaba la sangre. Stephen Hales (1677-1761) fue el primero en medir la presión arterial de forma directa en una yegua (1733). Jean-Baptiste de Sénac (1693-1770) escribió el primer tratado sobre las enfermedades del

corazón, publicado de forma póstuma en 1781. Caleb H. Parry (1755-1822) publicó en 1799 que la *angina pectoris* se debía a la obstrucción de las arterias coronarias. James B. Herrick (1861-1954), estableció la relación entre la calcificación coronaria y la cardiopatía isquémica, pero fue el patólogo Ludvig Hektoen (1863-1951) quien en 1879 concluyó que el infarto de miocardio era causado por la trombosis coronaria secundaria a cambios escleróticos (1). En 1836, Richard Bright (1789-1858) relacionó los cambios en la sangre producidos por la insuficiencia renal crónica con la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), estableciendo el concepto del origen renal de la enfermedad cardiovascular. William Senhouse Kirkes (1822-1864) y Ludwig Traube (1818-1876) fueron los primeros en relacionar la presión arterial elevada con la arteriosclerosis. En 1828, Jean-Léonard Marie Poiseuille (1799-1869) desarrolló el manómetro de mercurio para la medición directa de la presión arterial. En 1856, Jean Faivre consiguió realizar la medida de la presión arterial de forma directa en el trascurso de una amputación (2). En 1854, Karl von Vierordt (1818-1884) creó el primer modelo de esfigmomanómetro. En 1896, Scipione Riva-Rocci (1863-1937) desarrolla una versión simple de usar el esfigmomanómetro. Finalmente, Nikolai Korotkoff (1874-1920) describió el método para medir la presión arterial en 1905, interpretando los denominados “sonidos de Korotkoff”. Frederick Akbar Mahomed (1849-1884) puede ser considerado el descubridor de la hipertensión arterial esencial y su papel sobre la enfermedad renal y vascular. Finalmente, Henri Huchard (1844-1910) a finales de 1880s introdujo el término hipertensión (3-5).

El descubrimiento del colesterol y su papel en la aparición de las ECV es mucho más reciente. En el siglo XVII, François Poulletier de la Salle (1719-1788) describe una sustancia aceitosa extraída de los cálculos biliares. Posteriormente, Michel-Eugène Chevreul (1786-1889) aisló de la bilis una sustancia que denominó “colesterina”. Rudolf Virchow (1821-1902) sostuvo que la arteriosclerosis tenía su origen en alguna alteración metabólica de las propias arterias. En 1985, Joseph L. Goldstein (1940-) and Michael S. Brown (1941-) recibieron el premio Nobel por su contribución en el conocimiento de la regulación del metabolismo del colesterol (6).

La descripción de accidentes cerebrovasculares en la historia es bastante extensa, siendo normalmente agrupados bajo la denominación de “apoplejías”. Hipócrates lo describió como el inicio repentino de parálisis, considerándola imposible de curar si era fulminante. A lo largo de la historia muchos personajes han sufrido este tipo de evento cardiovascular con diferentes evoluciones (7). Johann Jakob Wepfer (1662-1695) fue el primero en identificar la hemorragia como causa del ictus cerebral. En 1928 se categoriza el accidente cerebrovascular en isquémico o hemorrágico, dependiendo de la causa (5).

La diabetes mellitus fue reconocida por primera vez hacia 1500 a.C. en el Antiguo Egipto. El término diabetes mellitus fue utilizado por primera vez por el médico griego Aretaeus de Capadocia (80-138). Teofrasto Paracelso (1493-1541) creyó que la sustancia eliminada por la orina era sal, que se depositaba en los riñones dañándolos y provocando la poliuria y la sed. Thomas Willis (1621-1675) fue el primero en referenciar la presencia de orina dulce. Pero no fue hasta 1776, cuando Matthew Dobson (1725-1784) mide la concentración de glucosa en orina. Frederick G. Banting (1891-1941), Charles Best (1899-1978) y John J.R. Macleod (1876-1935) recibieron el premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de la insulina en 1923 (8).

Evolución del concepto de enfermedad.-

El concepto médico de enfermedad ha variado mucho a lo largo de la historia de acuerdo con la evolución de la sociedad. En las culturas arcaicas la enfermedad era considerada como un castigo de los dioses irritados contra quien la padecía a causa de un pecado de éste. En el Antiguo Egipto también se veía la enfermedad como fruto del azar, iniciándose la observación de la misma para describirla como queda recogido en papiros como el de Ebers (hacia 1550 a.C.) que integran la patología y la terapéutica. Pero el comienzo de la medicina técnica se debe a la cultura helena. El texto de Alcmeón de Crotona (siglo VI a.C.) pone inicio a la ciencia médica. Se pasa a una concepción naturalista de la enfermedad, que es vista como consecuencia natural de un agente causal o como la intervención de entes no visibles con los que los dioses deciden

provocar una enfermedad. En el Cuerpo Hipocrático (siglos V-VI a.C) (9, 10) se describe el proceso de enfermar como una pérdida del equilibrio entre la fuerza de la situación nociva (externa) y la fuerza de la *physis* interna, se trata de un concepto filosófico aristotélico. Las causas externas eran debidas a causas naturales (el aire, el ambiente, la comida, la bebida,...) mientras que las internas estaban determinadas por el temperamento y la herencia. El diagnóstico no tiene importancia. Este concepto de la enfermedad se mantuvo desde entonces dominando la Edad Media y la cultura árabe, fortalecido por las doctrinas de Galeno y grandes médicos árabes como Avicena (980-1037), Averroes (1136-1198), o Maimónides (1138-1204). No es hasta el siglo XVII, con el empirismo racional trasladado a la medicina por Thomas Sydenham (1624-1689), cuando se comienza con la clasificación de las enfermedades, intentando conectar la dolencia con las alteraciones anatomopatológicas encontradas en la autopsia. Ya en el siglo XIX, surge una corriente que incluye las condiciones sociales, de higiene y económicas como determinantes de la enfermedad. Y se inicia la búsqueda de formas de prevenir la enfermedad, surgen las vacunas, se proponen medidas de higiene para evitar la propagación de las epidemias infecciosas. A lo largo de este siglo se suceden los descubrimientos y se potencia tanto los diagnósticos anatomopatológicos como la detección de alteraciones bioquímicas que explican la enfermedad. Se investiga en pruebas capaces de medir la función de los distintos órganos, surge la microbiología moderna. En el siglo XX, la enfermedad adquiere un concepto probabilístico, donde los factores de riesgo pasan a ser identificados en aras de una verdadera medicina preventiva. Las enfermedades agudas ligadas a agentes infecciosos comienzan a ser controladas con el desarrollo de los antimicrobianos y las vacunas. De esta manera el nivel de salud comunitario estaría influido por cuatro determinantes, la biología, el medio ambiente, los estilos de vida y la asistencia sanitaria (11). En los países desarrollados, el crecimiento socio-económico conllevaría a un aumento en la esperanza de vida, pero como contrapartida debido a un cambio en los estilos de vida (descenso de la actividad física, un aumento del consumo calórico y de tabaco), a un aumento de las enfermedades crónicas. A

partir de los años 40, las ECV se convierten en la primera causa de mortalidad y morbilidad y la falta de conocimiento sobre sus causas y su tratamiento contribuyeron a la creación del estudio de Framingham en 1948 (12, 13).

1.2 IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

Las ECV ateroscleróticas son una alteración crónica que se desarrolla de forma insidiosa a lo largo de la vida y normalmente progresa hasta estadios avanzados donde se hace clínicamente sintomática. Su prevalencia va en aumento debido al aumento en la esperanza de vida y a los cambios en el estilo de vida.

La esperanza de vida continúa aumentando a nivel mundial, habiendo pasado en los últimos 40 años de 56.4 años a 67.5 años para los varones y para las mujeres de 61.2 años a 73.3 años, lo que supone una ganancia de tres años por cada década. Este aumento de la esperanza de vida se debe a una reducción en la mortalidad infantil en menores de cinco años del 60%, pasando de 16.4 millones de muertes en 1970 a 6.8 millones en 2010, y a una reducción global de las muertes debidas al virus de la inmunodeficiencia adquirida. En este periodo de tiempo en España la esperanza de vida ha pasado de 69 a 78.4 años para los varones y de 74.6 a 84.2 años para las mujeres (14).

El aumento en la esperanza de vida ha contribuido a que las enfermedades crónicas se conviertan en las principales causas de muerte. Así, las ECV son la primera causa de muerte prematura en el mundo, siendo responsables de más de 15.6 millones de muertes en 2010, lo que supone un incremento del 31.2% respecto a 1990. A pesar de este incremento en números absolutos, la tasa de mortalidad ajustada por edad se ha reducido en un 21.2%, pasando de 1990 a 2010 de 298.1 a 234.8 muertes por 10⁵ habitantes. Las ECV son responsables del 29.9% de todas las muertes a nivel mundial y del 45.1% de las muertes no comunicables. Las entidades clínicas más importantes son la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares

isquémicos o hemorrágicos, responsables del 82.7% de las muertes por enfermedad cardiovascular. En los individuos entre 15 y 49 años, las ECV suponen la primera causa (12.8%) para los varones, mientras que para las mujeres es la segunda causa (11.8%), detrás del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Por entidades, la enfermedad coronaria se ha mantenido en los últimos 20 años como la primera entidad seguida de la enfermedad cerebrovascular (15).

En 2015, la American Heart Association (AHA), junto con el Centre for Disease Control and Prevention, del National Institute of Health, presentó su actualización sobre las ECV con los datos de 2011. La tasa de mortalidad cardiovascular fue 229.6 por 10^5 habitantes, para hombres 275.7 y 192.3 para mujeres. Hubo un descenso de 30.8% en la tasa de eventos de 2001 a 2011. Siendo responsable del 31.3% del total de muertes en Estados Unidos (16).

La importancia de las ECV no sólo estriba en su mortalidad, también los años de vida perdidos por muerte prematura y los años vividos con discapacidad son medidas para valorar la epidemia de las ECV. Los años de vida ajustados por discapacidad perdidos son la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura y los años vividos con discapacidad. A pesar de que a nivel global los años de vida ajustados por discapacidad perdidos han permanecido estables en los últimos 20 años registrados, de 2.503 billones en 1990 a 2.490 billones en 2010, y la tasa cruda por 10^5 habitantes se ha reducido un 23%, las ECV han aumentado en los últimos 20 años un 22.6% el valor absoluto los años de vida ajustados por discapacidad perdidos, mientras que la tasa cruda por 10^5 habitantes se ha reducido únicamente un 5.7%. El aumento del valor absoluto se explicaría por el crecimiento de la población mundial, el envejecimiento y la reducción en las tasas de mortalidad específicas de la edad y el género. Por entidades, la cardiopatía isquémica se ha convertido en la primera causa de años de vida ajustados por discapacidad perdidos y la enfermedad cerebrovascular se situaría en tercer lugar, con incrementos en 2010 respecto a 1990 del 29 y 19%, respectivamente (17). La fracción de años

de vida ajustados por discapacidad perdidos debido a los años vividos con discapacidad varía ampliamente, desde un 55% en Australia a 15% en África subsahariana, en Europa occidental estaría en 52%. En España, el 16% de los años de vida ajustados por discapacidad perdidos y el 27% de los años de vida perdidos por muerte prematura son atribuibles a las ECV, siendo la segunda causa tras el cáncer. Los años vividos con discapacidad han aumentado en las ECV un 53%, y la tasa por 10⁵ habitantes un 17.7%, sobre todo debido a un incremento de años vividos con discapacidad del 47.8% para la cardiopatía isquémica y del 86.7% para la enfermedad cerebrovascular de 1990 a 2010 (18).

En 2010, la hipertensión arterial se ha convertido en el principal factor de riesgo asociado a años de vida ajustados por discapacidad perdidos a nivel mundial superando al bajo peso al nacer, y seguido por el consumo de tabaco, el bajo consumo de frutas, el abuso de alcohol, la obesidad y los niveles de glucemia elevados, mientras que el sedentarismo se situaría en el puesto décimo. Los principales factores de riesgo en la pérdida global de años de vida ajustados por discapacidad para las ECV son la presión arterial elevada, el consumo de tabaco, el bajo consumo de frutas, nueces y semillas, el sobrepeso y la obesidad, el sedentarismo, y la ingesta elevada de sal (19).

Las causas del crecimiento en la mortalidad y morbilidad cardiovasculares son multifactoriales pero parecen encontrarse en el aumento de la esperanza de vida junto con los cambios en su estilo, motivados por el desarrollo económico (20). Se calcula que una adecuada detección y tratamiento de las personas con un riesgo a 10 años de fallecer por un evento cardiovascular del 15% o superior podría evitar 18 millones de muertes a nivel mundial (21). Los sistemas de salud con una adecuada cobertura sanitaria basados en programas de salud comunitaria atendidos desde Atención Primaria han demostrado reducir la mortalidad y morbilidad cardiovasculares (22). España dispone de un sistema de salud público, universal y

gratuito amparado en la Constitución Española de 1978, que establece el derecho a la protección de la salud y a la atención sanitaria de todos los ciudadanos (23).

En Europa, las ECV producidas por aterosclerosis de la pared arterial y por trombosis son la mayor causa de muerte prematura y discapacidad ajustada por años de vida, causando más de 4 millones de muertes al año, siendo responsables del 47% de todas las muertes. Es la principal causa de muerte en todos los países europeos. Y a pesar de los avances sanitarios, los eventos cardiovasculares están aumentando en la mayoría de los países. Aunque la mortalidad cardiovascular haya caído en las últimas décadas, la morbilidad ha aumentado considerablemente, produciendo un incremento desde los 85 millones de años de vida potencialmente perdidos en los años 90 hasta los 150 millones estimados para 2020, por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (24). Se estima que el coste global de las ECV en la Unión Europea es sobre 196.000 millones de euros al año; donde el 54% del coste es debido a la atención sanitaria, el 24% a la pérdida de productividad y el 22% a los cuidados extrasanitarios. En Estados Unidos las ECV son la principal causa del gasto sanitario, en 2011 se estimó en 320.1 billones de dólares, 195.6 billones debido a costes directos y 124.5 billones atribuidos a costes indirectos (16). Estos datos convierten a las ECV en la primera enfermedad somática de pérdida de productividad y gasto sanitario.

España presenta una menor tasa de eventos cardiovasculares comparado con otros países de nuestro entorno (25). Sin embargo, en 2009, las ECV supusieron un 8% del gasto sanitario total. En Atención Primaria se destinaron 1.7 billones de euros y la hospitalización ocasionó un gasto de 1.8 billones de euros y la medicación, 3.1 billones de euros. Desde 1997 se publican las recomendaciones preventivas cardiovasculares del Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria con el objetivo de ofrecer recomendaciones de cribado, control y tratamiento de las actividades preventivas

cardiovasculares, centradas en la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes y el tabaquismo (26, 27).

Extremadura se encuentra entre las comunidades autónomas con mayores tasas de muerte cardiovascular, tanto por infarto agudo de miocardio como por enfermedad cerebrovascular (28). Esta mayor tasa de eventos puede justificarse por la mayor exposición a los principales factores de riesgo (29).

1.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

En epidemiología se define factor de riesgo como toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud. Fue utilizado por primera vez por Thomas R. Dawber (1913-2005) en 1961 al presentar los primeros resultados del estudio de Framingham para referirse a determinadas situaciones asociadas a la aparición de cardiopatía isquémica (30). Los tres primeros factores de riesgo asociados con la enfermedad coronaria fueron la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y el patrón electrocardiográfico de HVI. Los autores se sorprendieron de que más del 40% de la población entre 30 y 59 años tuvieran al menos un factor de riesgo. Desde entonces números estudios se han realizado analizando el papel de múltiples factores en la aparición de las ECV. Siendo la lista de los mismos tan extensa como en ocasiones cambiante (31).

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) los podríamos clasificar en modificables y no modificables, clásicos y emergentes. Los factores de riesgo no modificables serían fundamentalmente la edad, el género y los antecedentes familiares de evento cardiovascular precoz. Mientras que la lista de factores modificables es mayor, de ellos los denominados clásicos o tradicionales serían la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el consumo de tabaco y la hipercolesterolemia.

La primera guía para el manejo de la hipertensión arterial de la Organización Mundial para la Salud (OMS)/International Society of Hypertension (ISH), publicada en 1986, incluía únicamente un listado de factores que aconsejaban el inicio del tratamiento hipotensor (32). Entre ellos figuraban la edad, la presencia de HVI, signos de enfermedad renal, ausencia de enfermedad potencialmente fatal o antecedentes familiares de ECV. En la segunda edición, publicada en 1989, se incluyó el género masculino y el consumo de tabaco (33). En 1993 se incluyó la evaluación del riesgo cardiovascular (RCV) en los pacientes hipertensos, y la lista de FRCV se incrementó a la edad, el género masculino, los antecedentes familiares de ECV, el consumo de tabaco, dislipemia, HVI, antecedentes personales de ECV, diabetes, enfermedad renal y microalbuminuria, obesidad y sedentarismo (34). En 1999 se publicó una cuarta guía que mantenía los factores de riesgo anteriores e introducía la glucemia basal alterada (GBA) y la hiperinsulinemia, el consumo de alcohol, niveles de fibrinógeno, tratamiento hormonal sustitutivo, el estatus socio-económico. También identificaba determinados grupos étnicos y regiones geográficas (35). La guía de 2003 distingue entre FRCV, lesión de órgano diana y enfermedad clínica asociada (36).

En 2003 se publican las primeras guías europeas promovidas por la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC) para el manejo de la hipertensión arterial (37), con la misma estructura que la guía de la OMS/ISH de 2003 para estratificar el RCV basado en factores de riesgo, lesión de órgano diana y enfermedad clínica asociada, aunque con algunas diferencias. La obesidad se define como obesidad abdominal, la diabetes se separa de los FRCV para darle mayor importancia, se consideran las elevaciones leves de creatinina sérica como lesión de órgano diana y se introduce la proteína C reactiva como factor de riesgo y la afectación de las arterias de la retina como enfermedad clínica asociada. Actualmente, la última guía europea para el manejo de la hipertensión arterial de 2013 incluye los siguientes FRCV, junto con la propia presión arterial: género masculino, edad avanzada, consumo de tabaco, dislipemia, GBA, intolerancia oral a la glucosa, obesidad, obesidad abdominal y antecedentes

familiares de ECV prematura. La lesión de órgano diana vendría dada por la HVI, aumento del grosor íntima media carotídea, reducción del índice tobillo/brazo, filtrado glomerular (FG) estimado disminuido o microalbuminuria. La diabetes se considera aparte para mantener su importancia (38).

La AHA en su informe actualizado de 2015 sobre enfermedad cardíaca e ictus incluye el consumo de tabaco, el sedentarismo, la nutrición, la obesidad, la historia familiar y genética, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y la enfermedad renal crónica (ERC) (16).

A continuación se revisan los FRCV recogidos por la guía para el manejo de la hipertensión arterial de 2013 de la ESH/ESC y la afectación renal.

1.3.a Género masculino.

En la primera publicación de los resultados del estudio de Framingham ya se encontraron diferencias en la tasa de eventos cardíacos arterioscleróticos en función del género. Si la tasa para hombres fue 24 por 10³ habitantes, sólo fue de 11 para las mujeres (39). Si bien las ECV afectan tanto a hombres como a mujeres, se han visto como una enfermedad de hombres, probablemente debido al hecho de que aparecen 7-10 años más tarde (40). De ahí que para un mismo grupo de edad siempre es mayor el número de eventos en hombres que en mujeres y esto también supone un mayor número de años de vida ajustados por discapacidad perdidos en hombres. Las ECV también es la primera causa de muerte en mujeres (15). Los factores de riesgo tradicionales afectan de igual forma a hombres y mujeres, sin embargo la prevalencia de los mismos es distinta, de ahí la mayor incidencia de eventos en hombres.

Por otro lado, existen una serie de factores de riesgo específicos de las mujeres como la gestación y los trastornos asociados a ella como la hipertensión o la diabetes gestacionales y la

menopausia que se asocian con la aparición de eventos cardiovasculares (41). Al igual que en los hombres, el RCV en las mujeres se puede reducir abandonando el tabaco, manteniendo una vida activa, evitando el sobrepeso y presentando unos niveles de presión arterial y colesterol controlados (42).

1.3.b Edad.

La edad es un factor de riesgo no modificable tradicional (43). En el estudio de Framingham se objetivó como la tasa de eventos aumentaba con la edad tanto en hombres como en mujeres (39) y para un mismo nivel de cualquiera de los demás factores de riesgo estudiados (44). En los modelos multivariantes la edad continúa siendo un predictor independiente de RCV. Algunos autores han postulado que la contribución de la edad al riesgo cardiovascular podría ser el reflejo de la intensidad y el tiempo de exposición a otros factores de riesgo tradicionales (45). Con la edad hay un aumento de otros FRCV y un análisis por género de la cohorte de Framingham sugiere que hasta un 11.9% en hombres y un 40.3% en mujeres del RCV asociado a la edad puede ser atribuido a otros factores de riesgo (46). El consumo de tabaco, la inactividad física, la presión arterial sistólica (PAs), el índice de masa corporal o la diabetes podrían influir en las diferencias relacionadas con la edad (47).

1.3.c Hipertensión arterial.

La presión arterial fue uno de los primeros FRCV identificados (30). Aunque la mayoría de las tablas para la estratificación del riesgo incluyen el valor de PAs (44, 48-50), tanto los valores de PAs como diastólica presentan una relación lineal continua con las ECV y la ERC a partir de valores bajos como 110-115 mmHg y 70-75 mmHg, para la PAs y diastólica, respectivamente (51).

La prevalencia de hipertensión arterial, considerada como cifras de PAs ≥ 140 mmHg o diastólicas ≥ 90 mmHg o toma de hipotensores, oscila entre el 30-45% dependiendo de la población estudiada, incrementándose con la edad (52). En Estados Unidos, en población mayor de 20 años es 32.6% (53). En España, según los datos publicados por Banegas et al. (54), la prevalencia de hipertensión es del 33.3% en población mayor de 18 años. En Extremadura disponemos de los datos procedentes del estudio HERMEX (55), donde la prevalencia se sitúa en el 35.8%.

1.3.d Diabetes mellitus.

En 2013, a nivel mundial un total de 382 millones de personas eran diabéticos y se estima que en 2035 aumente a 592 millones (56). Este aumento en el número de diabéticos se debe al incremento de la incidencia en los países en desarrollo (56, 57). La prevalencia de diabetes mellitus a nivel global es del 8.3% y en los próximos años se prevé que aumente al 8.8% (56). La evolución de la incidencia de diabetes a lo largo del seguimiento del estudio de Framingham también muestra este incremento a lo largo de los últimos 40 años (58). En España la prevalencia de diabetes es del 10.8%, con un incremento al 14.4% previsto en 2035. En Extremadura, el estudio HERMEX muestra una prevalencia del 12.7% (55). A pesar de estas previsiones, datos procedentes del estudio de Framingham muestran una tendencia en la reducción del consumo de hidratos de carbono en la población americana en los últimos años (59).

El papel de la diabetes como factor de RCV, ha quedado suficientemente bien documentado (60-62), si bien en la primera publicación del estudio de Framingham no figuraba entre los factores analizados (39). Las ECV son la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas con diabetes mellitus (63). Son varios los FRCV que actúan también como predisponentes de la diabetes, como la obesidad abdominal o los niveles bajos de HDL-c (64). La

diabetes mellitus contribuye a una mayor tasa de eventos cardiovasculares por lo que las principales guías sobre hipertensión arterial y prevención cardiovascular incluyen a los diabéticos en el grupo de pacientes con RCV elevado (38, 50, 65, 66). La prevención sigue los mismos principios generales que en el resto de la población. Es necesario un abordaje multidisciplinar para la prevención de las ECV en estos pacientes (67). El control estricto de la presión arterial y de los niveles de colesterol con estatinas reduce el riesgo de eventos cardiovasculares (macrovasculares) (68). El control glucémico reduce el riesgo de complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía) pero las hipoglucemias se asocian a un mayor riesgo de eventos vasculares y muerte (65, 69).

1.3.e Tabaco.

El tabaco es un importante factor de RCV independiente. El consumo de tabaco incrementa la mortalidad global, por cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, y aterosclerosis de 2 a 3 veces respecto a aquellas personas que nunca han fumado (70). El consumo de tabaco a nivel mundial es responsable 6.3 millones de muertes (19). También es el responsable de la elevada mortalidad cardiovascular asociada a la ERC y de la aparición y progresión de la misma (71, 72). La tasa de muerte por ERC fue dos veces mayor en las personas fumadoras (70). Incluso en las personas sin ERC o cardiovascular, la albuminuria aumenta de forma dosis-dependiente con el número de cigarrillos consumidos (73).

La prevalencia del consumo de tabaco a nivel mundial es el 17.9% (16). En Extremadura la prevalencia de consumo de tabaco está en torno al 33-38%, según los datos del estudio HERMEX (29, 55) y los recogidos en el Plan de Salud de Extremadura 2013-2020 (74). Estos datos son superiores a los recogidos a nivel nacional, donde el consumo de tabaco diario se sitúa en el 30.4% (34.1% para los hombres y 26.7% para las mujeres), pero asciende al 40.2% si se considera el consumo en los últimos 12 meses (75). La tendencia en la prevalencia del consumo

de tabaco en España es descendente habiéndose reducido el consumo diario en los últimos 10 años en un 15%. La edad media de inicio de consumo de tabaco es de 16.5 años, manteniéndose estable en la última década pese a las campañas de prevención (75).

1.3.f Dislipemia

Los lípidos como el colesterol y los triglicéridos en el plasma están unidos a proteínas para formar lipoproteínas. El colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) es el 60-70% del colesterol plasmático, mientras que el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) es el 20-30% (76). Los niveles elevados de LDL-c se asocian de forma positiva con los niveles de colesterol total y con el riesgo de eventos cardiovasculares (39, 77-79). Está demostrado que la reducción de los niveles de LDL-c mediante el empleo de estatinas reduce la mortalidad cardiovascular (80-84). Los estudios muestran que la reducción de LDL-c debe ser el aspecto central en la prevención cardiovascular (85). Por otro lado, los niveles de HDL-c se asocian de forma inversa con la aparición de eventos cardiovasculares (86, 87).

La búsqueda de los niveles óptimos de colesterol ha sido constante desde hace años (88). Las guías sobre prevención cardiovascular han ido reduciendo los niveles considerados normales tanto de colesterol total como de LDL-c a medida que se ha incrementado la evidencia sobre el papel del colesterol en las ECV y el beneficio que su descenso tiene sobre la reducción de los eventos cardiovasculares (89). Desde las primeras guías de la OMS donde se establecían un límite para el colesterol total inferior a 250 mg/dL hasta las recomendaciones actuales de la ESH/ESC que establecen el límite en 190 mg/dL (38, 90, 91). Los niveles elevados de LDL-c serían los que tendrían el mayor potencial de impacto sobre la prevención de ECV (92).

La prevalencia de niveles de colesterol ≥ 240 mg/dL a nivel mundial se estima en el 13.1% (16). En 1993, Gimeno Ortiz et al. publicó el primer estudio sobre prevalencia de hipercolesterolemia en Extremadura (93). Se trataba de un estudio observacional y transversal estratificado por edad, municipio y presencia de hipertensión arterial. Este trabajo identificó casi

un 45% de personas hipercolesterolémicas (colesterol total \geq 240 mg/dL). La hipercolesterolemia se asociaba con la presencia de hipertensión arterial y el envejecimiento. Esta prevalencia era superior a la observada en otros estudios realizados en España. Recientes investigaciones del estudio HERMEX sitúan la prevalencia de hipercolesterolemia en Extremadura en el 36.2% (colesterol total \geq 240 mg/dL o tratamiento con estatinas), si bien un 55.4% presentan cifras de colesterol \geq 200 mg/dL (55).

1.3.g Glucemia basal alterada e intolerancia oral a la glucosa.

La elevación de los niveles basales de glucemia se relaciona de manera independiente con la aparición de ECV y de diabetes (94-97). Aunque esta relación es continua, en 1997 la American Diabetes Association (ADA) definió como GBA niveles entre 110 y 125 mg/dL (98), y posteriormente en 2003 se redujo el límite inferior a 100 mg/dL (99). En el estudio de Framingham ambas definiciones se asociaron con un incremento en el riesgo de cardiopatía isquémica en mujeres, mientras que en hombres no había diferencias (100). En un reciente meta-análisis encontró que la definición de la ADA de 1997 se asociaba con un aumento de la mortalidad global y cardiovascular, mientras que esto no ocurría con la definición de la ADA 2003 (101). La asociación entre la GBA y el riesgo de ECV es modesta (97, 102). La intolerancia oral a la glucosa comparada con la GBA muestra unas tasas más elevadas de mortalidad cardiovascular (103).

La prevalencia de GBA en Estados Unidos es 25.7% y de intolerancia oral a la glucosa 12.9%. Estas cifras son mayores en determinadas poblaciones y otros países (104). En España, los datos del estudio DARIOS muestran una prevalencia del 25.4% (105). En Extremadura disponemos de dos estudios con los puntos de corte de 2003, en Cáceres la prevalencia de GBA es del 27% y en Badajoz 29.4% (106, 107). Si empleamos como diagnóstico de GBA los niveles

entre 110-125 mg/dL, la prevalencia se reduce al 10% en España (108) y al 12% en Extremadura (109).

1.3.h Obesidad y obesidad abdominal.

La obesidad, considerada como un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², se ha convertido en una epidemia de salud global en aumento (110, 111). En Estados Unidos el 35% de los adultos son obesos y la obesidad infantil alcanza al 8% (112). La tendencia de la obesidad está aumentando y el índice de masa corporal muestra una distribución normal (113). Esta tendencia podría estar en relación con los antecedentes paternos de obesidad (114) y con el abandono de la dieta mediterránea (115). El índice de masa corporal se asocia con el riesgo de muerte (116) y de mortalidad cardiovascular (111), también es un factor de riesgo para otros FRCV como la diabetes, la dislipemia o el desarrollo de ERC (117, 118). Existe una asociación entre la obesidad y los niveles elevados de triglicéridos y niveles bajos de HDL-c (119). La obesidad se ha convertido en uno de los factores de riesgo más influyentes en la salud global y la pérdida de años de vida ajustados por discapacidad, sobre todo en Europa, América y Australia (19). En España la prevalencia de obesidad es del 28% (120), mientras que en Extremadura, según los datos del estudio HERMEX se situaría en el 35% (118) y los datos del estudio SIMCA en el 20.4% (107).

Aunque como hemos visto la obesidad global es un importante factor de riesgo, en los últimos años se ha prestado mayor atención a la obesidad abdominal o central. La obesidad abdominal vendría definido por un aumento en el perímetro de cintura. Se relaciona con la resistencia a la insulina, la GBA (108) y es un factor del síndrome metabólico (121). La obesidad abdominal supera al índice de masa corporal en la estimación de RCV (122). En la provincia de Cáceres la prevalencia de obesidad abdominal dependiendo de los puntos de corte sería 44.7% de acuerdo con los criterios del Adult Treatment Panel-III (ATP-III) y 70.8% según IDF (107). La prevalencia en Badajoz, con los criterios ATP-III, sería del 52.5%.

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública que ha motivado medidas a nivel institucional, como la estrategia NAOS que tiene por objetivo fomentar una alimentación saludable y promover la actividad física para reducir la prevalencia de obesidad (123). La dieta mediterránea aporta beneficios a nivel cardiovascular como se ha demostrado recientemente (124). Mientras que existe controversia sobre la reducción del consumo de grasas saturadas y ácidos grasos insaturados trans y la reducción de las ECV (125). Los beneficios de la dieta mediterránea no sólo están ligados a los nutrientes, sino que cada vez se conocen más las interacciones de la dieta a nivel genético (126).

1.3.i Antecedentes familiares de ECV.

Existe una evidencia epidemiológica fuerte sobre la agregación familiar de las ECV (127). En el estudio de Framingham se observó que tener un padre que había sufrido un evento cardiovascular incrementaba el riesgo de padecerlo, independientemente de otros FRCV (128). Se estima que la razón de probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en individuos con familiares de primer grado con historia de ECV es 1.1-2.63 veces superior y si el evento cardiovascular fue prematuro 4.1 veces (129). Por estos motivos se debe investigar sobre la presencia de un antecedente familiar para evitar perder la oportunidad de detectar sujetos en riesgo (130, 131).

1.4 LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

1.4.a Definición.-

La ERC es un síndrome caracterizado por la alteración estructural o funcional del riñón. En los últimos años se ha producido un cambio en la visión de la ERC, pasando de ser considerada una enfermedad rara a un auténtico problema de salud pública (132, 133). En este cambio

conceptual ha sido clave establecer una definición consensuada de la ERC (134-137) y la puesta en marcha del proyecto de la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (138) para mejorar el conocimiento de la ERC, mejorar la atención y los resultados de los pacientes con ERC, desarrollando guías de práctica clínica (139).

Se define la ERC como la presencia de daño renal o un descenso en la función renal durante al menos tres meses, con implicaciones para la salud, independientemente de la causa (140-142). El daño renal en la mayoría de los casos es debido a la presencia de albuminuria, definida como un cociente albuminuria/creatinina (CAC) >30 mg/g en dos muestras aisladas de orina (143), mientras que la función renal se evalúa a través del FG (144). El FG se recomienda sea estimado de forma rutinaria mediante el uso de ecuaciones (136, 144-146).

1.4.b Detección de la enfermedad renal crónica y estratificación.-

Durante mucho tiempo para valorar la función renal se recurría a la recogida de la orina de 24 horas. Esta prueba estaba expuesta a múltiples sesgos. Cockcroft y Gault publicaron en 1976 una ecuación para predecir el aclaramiento de creatinina evitando la recogida de orina de 24 horas, que fue mundialmente aceptada (147). Posteriormente, se publicaron varias ecuaciones, siendo las más ampliamente aceptadas aquellas derivadas del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (148-150) y la ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (151).

Así, de acuerdo al FG estimado la ERC se estratifica en seis estadios (G1 ≥ 90 mL/min/1.73m²; G2 60-89 mL/min/1.73m²; G3a 59-45 mL/min/1.73m²; G3b 44-30 mL/min/1.73m²; G4 15-29 mL/min/1.73m²; y G5 <15 mL/min/1.73m²) y en función del CAC en tres grupos (A1 <30 mg/g; A2 30-299 mg/g; y A3 ≥ 300 mg/g) (141, 152).

Las nuevas ecuaciones que estiman el FG permiten la automatización en el cálculo del FG por parte de los laboratorios de bioquímica (153). En España el estado de implementación de las ecuaciones es amplio (154). El Hospital Virgen del Puerto de Plasencia fue el primer hospital extremeño en disponer de forma automática del FG estimado mediante MDRD (155).

Esto ha permitido desterrar el término de ERC oculta, tan utilizado anteriormente (156-169), definido por un FG disminuido en presencia de cifras de creatinina sérica dentro de los valores de referencia del laboratorio (170). Puesto que el laboratorio proporciona el FG de forma automática sin coste y sin necesidad de realizar el cálculo manual mediante otras ecuaciones (171-173), han sido acogidas a nivel mundial y forman parte de las recomendaciones para la detección de ERC (38, 141, 174). La estimación del FG evita la recogida sistemática de la orina de 24 horas (175) y permite generar múltiples evidencias gracias a la comparación de resultados. También ha supuesto un impacto sobre la detección precoz de pacientes con ERC (176-178).

1.4.c Prevalencia de la enfermedad renal crónica.-

En cuanto a la prevalencia de ERC existen múltiples estudios en distintos países y poblaciones (166, 179-193) que arrojan resultados variables debido a que la metodología empleada ha sido heterogénea debido a la técnica de medición de la creatinina sérica, la calibración de la técnica, la determinación de la albuminuria, y la definición de la ERC (194). En España, la prevalencia según los datos del estudio EPIRCE (Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España) es del 9.2% (195). En Extremadura, los datos del estudio HERMEX muestran una prevalencia de ERC del 8.1% (196, 197). En cuanto a la prevalencia e incidencia de pacientes con necesidad de tratamiento renal sustitutivo va en aumento (198), pero existen importantes diferencias entre países debido a la falta de acceso a la diálisis o al trasplante en los países en desarrollo (199, 200). Y las estimaciones prevén que siga aumentando en los próximos

años debido al incremento de la diabetes (201). Estos datos obligan a mejorar la asistencia renal (202).

1.4.d Enfermedad renal crónica como factor de riesgo cardiovascular.-

La ERC se asocia con una disminución de la esperanza de vida, que es mayor en los estadios más avanzados de ERC (203, 204). Está demostrado que tanto la reducción del FG como la albuminuria se asocian con una mayor mortalidad cardiovascular, mortalidad global y necesidad de tratamiento renal sustitutivo (205-219). El FG disminuido se asocia con la reducción de la perfusión cerebral, sugiriendo una relación entre la ERC y el ictus isquémico (220). La presencia de albuminuria incrementa el RCV para cualquier estadio de FG (152, 221-223) y la progresión de la ERC (224-227). Este aumento de la mortalidad cardiovascular es independiente de otros FRCV (228). La ecuación CKD-EPI es más precisa que MDRD (229-236) y presenta una mejor clasificación de los pacientes en riesgo que MDRD (237-240), e incluso que el FG medido (241). La determinación del CAC es una medida coste-efectiva (242). La ERC debería ser una cuestión de salud pública (133, 243-246).

1.4.e Factores de riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica.-

Muchos de los FRCV tradicionales se asocian con la ERC, como el envejecimiento, el género masculino, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el consumo de tabaco y los antecedentes familiares de ECV (247-251). Pero la hipertensión o la hipercolesterolemia muestran una curva en “U” en la aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad en los pacientes en diálisis, reflejando la presencia de factores de confusión como la malnutrición o la miocardiopatía (252-255). Otros FRCV no parecen relacionarse con la progresión de la ERC (256). La estratificación del RCV mediante la función de Framingham es insuficiente para reflejar el

exceso de riesgo de los pacientes con ERC (257-260). Es importante identificar marcadores de ECV y mortalidad en los pacientes con ERC (261-263). De esta manera se ha investigado sobre nuevos FRCV como la albuminuria, la anemia (212, 264), las alteraciones del metabolismo óseo-mineral (265), las alteraciones del sueño (266), la inflamación o el estrés oxidativo (267). En la ERC hay un incremento de la calcificación y una reducción de los inhibidores de la misma, favoreciendo la calcificación vascular y el daño vascular (268, 269). Si bien estos factores se asocian con una mayor tasa de eventos, existe menos evidencia sobre el efecto que el control de estos factores tiene sobre la reducción de las ECV (262, 270-272).

1.4.f Las enfermedades cardiovasculares en la enfermedad renal crónica.-

Las ECV son la principal causa de muerte en los pacientes con ERC (273-276). Los pacientes con ERC presentan peores resultados y mayor mortalidad tras sufrir un evento cardiovascular, bien sea cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular (277-279). Los pacientes con ERC presentan una mayor prevalencia de los FRCV tradicionales (280) y de ateromatosis subclínica (281, 282). El control de los FRCV es pobre en los pacientes con ERC (249, 283), a pesar de que estas medidas son efectivas (276, 284, 285). Pero la mortalidad no se relaciona con el nivel asistencial recibido (286).

1.4.g Nuevos marcadores de enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular.-

Se está investigando en nuevos biomarcadores de ERC (287). De ellos, la cistatina C es la que más evidencias tiene tanto como marcador de mortalidad y RCV como de progresión de ERC (288-297).

1.4.h La enfermedad renal crónica como problema de salud pública.-

La ERC se ha convertido en un problema de salud pública que deber ser abordado desde un punto de vista multidisciplinar (298-301). La contribución de la ERC, en sus fases finales con necesidad de diálisis o trasplante, al gasto sanitario es tan importante que debería ser considerada dentro de los planes de política sanitaria (302-305). En Extremadura disponemos de un registro autonómico de enfermos renales en tratamiento renal sustitutivo desde enero de 2002, creado a instancias de la Consejería de Sanidad y Consumo (306). El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad recientemente ha publicado un Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica dentro de la Estrategia de Abordaje a la cronicidad en el SNS (307).

1.5 PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EXTREMADURA.

Los FRCV tradicionales considerados en la mayoría de estudios para el análisis de prevalencia de los mismos han sido el género masculino, la edad avanzada, la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, tabaquismo y sedentarismo.

El primer artículo publicado sobre prevalencia de algún factor de RCV en Extremadura, fue el publicado en 1993 por Gimeno Ortiz et al. sobre la prevalencia de trastornos lipídicos (93). Sus resultados en población mayor de 30 años mostraba una prevalencia de cifras de colesterol ≥ 240 mg/dL del 44.2%, de LDL-c ≥ 150 mg/dL del 54% y de triglicéridos ≥ 200 mg/dL del 10%. Los autores concluían sobre la importancia de ampliar los estudios y como la necesidad de controlar la hipercolesterolemia y otros FRCV para mejorar la salud cardiovascular. En un posterior trabajo recoge las posibilidades de intervención comunitaria (308).

Villar Álvarez et al. puso de manifiesto que la tendencia de mortalidad cardiovascular en las comunidades autónomas entre 1975 y 1992 era descendente, sobre todo a expensas de la reducción en la mortalidad cerebrovascular. Sin embargo, la tasa de mortalidad cardiovascular

en Extremadura se encuentra entre las más altas de España, sólo superada por la Comunidad Valenciana (309). En el estudio CORONARIA que analizaba las diferencias de riesgo coronario en pacientes hipertensos de distintas comunidades autónomas, mostraba una mayor prevalencia de FRCV en las comunidades del sureste de España, sin diferencias en cuanto al riesgo coronario calculado mediante la ecuación de Framingham o al riesgo de enfermedad cardiovascular fatal calculado según la fórmula de SCORE. En Extremadura, la presencia de diabetes, dislipemia, obesidad y HVI eran superiores a la media nacional, con un mayor porcentaje de pacientes recibiendo tratamiento hipotensor e hipolipemiante (310-314).

El Grupo Investigador Multidisciplinar Extremeño (GRIMEX), uno de los más activos en la investigación cardiovascular extremeña, ha publicado los resultados de la primera fase (transversal) del estudio HERMEX (Harmonizing Equations of Risk in Mediterranean Countries – Extremadura). El estudio HERMEX se trata de una encuesta transversal realizada a una muestra de la población obtenida de forma aleatorizada desde las tarjetas de atención sanitaria de individuos entre 25 y 79 años, residentes en el área de salud de Don Benito-Villanueva de la Serena, que describe la prevalencia de distintos factores de riesgo y algunas formas de lesión de órgano diana en población del Área de Salud de Don Benito-Villanueva (29, 106, 118, 196, 197, 315-319). La cohorte final del estudio está formada por 2.833 sujetos, con una edad media de 51.2 años y el 46.5% eran varones. Sus datos se muestran en la tabla 1.

En los pacientes entre 50-79 años de la cohorte del estudio HERMEX, la prevalencia de enfermedad arterial periférica (EAP), diagnosticada mediante la medición del índice tobillo-brazo con Doppler, fue del 4.9%. En el 87.3% de los casos era asintomática y la estrategia de cribado basada en la clasificación de riesgo REASON (Regicor and Artper Score for ABI screening) fue la más eficiente (320).

FRCV	Prevalencia		LOD	Prevalencia
Tabaquismo	33.2		FGe<60	3.6
Alcohol	36.1		A2	4.6
Sobrepeso	38.8		A3	0.6
Obesidad	33.2		EAP	3.7
HTA	35.8		HVI	4
GBA	11.9/29.4			
DM	12.7		AP ECV	4.6
Dislipemia	38.7		RCV alto	7.1
SM	33.6			

Tabla 1.- Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y lesión de órgano diana (%) en estudio HERMEX.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular. LOD: lesión de órgano diana. HTA: hipertensión arterial. GBA: Glucemia basal alterada (110-125 mg/dL / 100-125 mg/dL). DM: diabetes mellitus. SM: síndrome metabólico. FGe: filtrado glomerular estimado por CKD-EPI <60 mL/min/1.73m². A2: albuminuria grado 2. A3: albuminuria grado 3. EAP: enfermedad arterial periférica. HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo (criterio Sokolow). AP ECV: antecedentes personales de enfermedad cardiovascular. RCV: riesgo cardiovascular.

El estudio DARIOS (Dislipemia, riesgo aterosclerótico, proteína C reactiva de alta sensibilidad incrementada y estado inflamatorio y oxidativo en población española) es un análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional realizados a partir del año 2.000 con metodología similar, entre los que se encuentra el estudio HERMEX. Al comparar los datos del estudio HERMEX con los procedentes de otras comunidades autónomas se comprueba que Extremadura presenta unas tasas superiores a la media en tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, y diabetes, sobre todo en mujeres, únicamente superados por Canarias y Andalucía, y una mayor mortalidad por cardiopatía isquémica. Sin embargo, el riesgo coronario a 10 años según la función calibrada REGICOR fue similar a la muestra global. El 11%

de los varones tenían un riesgo alto o muy alto, mientras que en las mujeres la prevalencia de riesgo alto o muy alto fue 2.3% (120, 321, 322). En cuanto a la prevalencia de síndrome metabólico, en el estudio DARIOS fue del 31%, similar a la del estudio HERMEX (105).

El Estudio SIMCA (Síndrome metabólico en la provincia de Cáceres) realizado en población general, en la provincia de Cáceres, de características epidemiológicas similares al estudio HERMEX, obtuvo las siguientes prevalencias: sobrepeso 32.9% y obesidad 20.4%, diabéticos 9.7%, hipertensos 27.1% y fumadores 29.2%. En cuanto a los criterios del síndrome metabólico, GBA 27%, obesidad abdominal según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (323) 70.8% y según los criterios del ATP III (324) 44.7%, hipertrigliceridemia 14.2% y HDL-c bajo 17.7%. Reunían criterios de síndrome metabólico entre un 18.6% y 26.6%, según los distintos criterios empleados (107). Por otro lado, León et al. encuentra una prevalencia de síndrome metabólico en hombres del 23.7% y en mujeres 9.1%, siendo en Extremadura la más alta de España (325), coincidente con los datos de García Pérez et al. en la provincia de Badajoz (109). Unos datos discutibles según Gómez Barrado et al. debido a la selección de la muestra (326).

El estudio MICREX (Microalbuminuria en Extremadura), realizado sobre una cohorte de 979 pacientes diabéticos o hipertensos extremeños, evidenció que si bien la prevalencia de albuminuria en pacientes hipertensos y en pacientes diabéticos normotensos era similar (12.4% vs. 15.5%), ésta se triplicaba en pacientes diabéticos hipertensos (33.8%), a pesar de recibir tratamiento con fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina (327).

La prevalencia de los FRCV puede variar según el tipo de población analizada. Si analizamos los mismos factores de riesgo en pacientes que acuden a consultas y que presentan algún factor de RCV observamos que las prevalencias se incrementan. Así, en el estudio COFRE (Control de factores clásicos de RCV en Extremadura) que recogía datos de pacientes diabéticos atendidos en Atención Primaria, la prevalencia de hipertensión fue 78%, de dislipemia 60.4%,

de diabetes mellitus 36%, de tabaquismo 18.6%, de obesidad abdominal 54.8%, y de GBA 24.4% (328). Y el control lipídico era escaso, únicamente un 26.6% alcanzaban cifras de LDL-colesterol <100 mg/dL, y sólo el 48.6% recibían tratamiento con estatinas (329). En población hipertensa extremeña la presencia de ERC fue 8.1% (330). En pacientes que se realizan un control analítico en Atención Primaria la presencia de ERC fue 6.5% (155). Algunos FRCV como el CAC se van incrementando con la edad (316).

Los estudios realizados en pacientes en prevención secundaria del GRIMEX, estudios CASTUO (331), INCAex (332) e ICTUS EX (333), aportan datos importantes sobre las ECV y su manejo en Extremadura. El estudio CASTUO compara las características clínicas, tratamiento y evolución del infarto agudo de miocardio en pacientes mayores o menores de 75 años, mostrando peor pronóstico y menor tratamiento en los mayores de 75 años. El estudio INCAex realizado en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca muestra una disminución de la mortalidad en los últimos 10 años, siendo predictores independientes de mortalidad al año la edad, la diabetes y la ERC. El estudio ICTUS-Extremadura sobre la evolución de la mortalidad por ictus isquémico en Extremadura muestra que se ha mantenido estable en los últimos 10 años, a pesar de un aumento de la antiagregación o anticoagulación, el uso de estatinas y de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina.

La falta de control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto o muy alto RCV en España se asoció de forma independiente con la presencia de diabetes mellitus, dislipemia o proteinuria (334). Estos tres FRCV son parámetros bioquímicos, fácilmente detectables con un control analítico básico.

Otro problema importante para el futuro cardiovascular de la población extremeña, es el aumento de la obesidad infantil. En 2001, Prieto et al. mostró una prevalencia de obesidad infantil del 7.3% (335). Torres et al., en 2008, muestra que el 9.5% de los niños extremeños son obesos (prevalencia similar al resto de España) en relación con una menor actividad física y

mayor horas de televisión. Estos niños tienen cifras más bajas de HDL-c, resistencia a la insulina y PAs (336). Además, existe una elevada prevalencia de dislipemia infantil, superior a la media nacional (337).

1.6 ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.

La capacidad de predecir la aparición de cualquier enfermedad es un fenómeno heterogéneo debido al amplio espectro de la patología humana por las complejas interacciones entre factores genéticos, medioambientales y patogénicos. Esta particularidad tiene importantes implicaciones en el manejo de cualquier enfermedad y en la toma de decisiones clínicas.

El RCV se define como la probabilidad que tiene una persona individual de sufrir un evento cardiovascular aterosclerótico en un plazo de tiempo definido. Los estudios epidemiológicos han sido clave en el descubrimiento de los factores predisponentes para sufrir un evento cardiovascular y poder tomar medidas para prevenir su aparición. El estudio de Framingham fue pionero en la identificación de factores capaces de predecir la aparición de eventos cardiovasculares (39), los denominados FRCV (30). De esta manera se produjo un cambio en la manera de luchar contra las ECV, intentando identificar aquellas personas con un RCV elevado para realizar medidas preventivas antes de que apareciera el evento. La capacidad de identificar a aquellas personas que van a desarrollar la enfermedad en el futuro pasó a ser el elemento clave en el abordaje de las ECV. El primer sistema de puntuación o estratificación del riesgo con múltiples variables procede del estudio de Framingham, publicado en 1967 (338). Desde entonces, han sido múltiples los estudios destinados a mejorar la capacidad de predicción de las funciones de riesgo, derivadas del propio estudio de Framingham y de otras cohortes y estudios, no sólo para estimar el riesgo de presentar un evento coronario sino también de presentar cualquier evento cardiovascular fatal o no fatal (44, 339-343).

La importancia de estas funciones para la estimación del RCV ha hecho que se hayan incorporado a las guías clínicas para el manejo de los principales FRCV como la hipertensión arterial (344), la diabetes (345) o la hipercolesterolemia (346). Y todas las guías clínicas actuales sobre prevención de las ECV en la práctica clínica recomiendan la evaluación del riesgo total de enfermedad coronaria o ECV porque, en la mayoría de las personas, las ECV son el producto de la asociación de una serie de FRCV.

Disponemos de numerosos sistemas de evaluación del riesgo que han sido validados ampliamente, como las funciones derivadas del estudio de Framingham (44, 60, 324, 347), funciones europeas como la función SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (50), el modelo ASSIGN (Assessing cardiovascular risk using SING guidelines to assign preventive treatment) de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (348), la puntuación QRISK (risk score using the QRESEARCH database) (349, 350) del National Institute for Health and Care Excellence británico, el modelo PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study) (351) o el modelo de la OMS (42). Recientemente, el American College of Cardiology (ACC)/AHA ha publicado una nueva función “Pooled Cohort atherosclerotic cardiovascular disease risk equations” (66), y en España se ha publicado la ecuación ERICE (Ecuación de riesgo cardiovascular española), para población mediterránea envejecida (352). Estas funciones han sido validadas en diferentes poblaciones (48, 353-355) y comparadas entre sí, generalmente tomando como referencia alguna de las funciones del estudio de Framingham (356). Generando en ocasiones la incertidumbre de cuál elegir (357).

Las funciones de riesgo han ido evolucionando para intentar aumentar su potencia predictiva, introduciendo diferentes factores, incluido factores genéticos añadidos a los FRCV clásicos (358, 359). Existen diferentes métodos para valorar la capacidad de un nuevo factor de riesgo de mejorar la predicción y, en opinión de los investigadores del estudio de Framingham,

a pesar de la mejor predicción del riesgo que aportan distintos factores de riesgo nuevos, ésta es mínima y sin relevancia clínica (60).

La función SCORE es la más ampliamente utilizada en España, por ser la ecuación recomendada por las sociedades europeas del ámbito cardiovascular (38, 50, 65, 91), el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (27) y el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) (360), junto con la ecuación de Framingham. Sin embargo, se han realizado estudios con el fin de ajustar ambas a las características de nuestra población.

El principal grupo español de investigación sobre ECV y los FRCV constituido por los investigadores del Registre Gironí del Cor (REGICOR) con 35 años de funcionamiento, evidenció en 1998 como a pesar de la alta prevalencia de FRCV en la población analizada, la incidencia de cardiopatía isquémica era baja y similar a otras regiones de España (361, 362). Y al aplicar las ecuaciones derivadas del estudio de Framingham sobrestiman el RCV en países con baja incidencia de eventos como el nuestro, por lo que calibraron la ecuación de Framingham para la incidencia de cardiopatía isquémica del REGICOR (363, 364). Cuando se compararon ambas ecuaciones, la ecuación del REGICOR adjudicaba una categoría de riesgo coronario menor en más del 50% de mujeres y cerca del 90% de hombres (365), valoración compartida por Baena et al. (366). El estudio VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada) confirmó la mayor precisión y fiabilidad de la función adaptada del REGICOR frente a la función original de Framingham en población española, sugiriendo la posibilidad de realizar adaptaciones de la función de Framingham derivadas de cohortes locales (367), confirmado posteriormente en una cohorte del REGICOR (368, 369).

Sans et al. calibró la función SCORE para la población española en base a la cohorte del estudio MONICA-Cataluña (370), algo controvertido desde el punto de vista de los creadores de la función REGICOR (371).

Buitrago et al. comparó en población extremeña las funciones SCORE y REGICOR, observando mayor validez con la función SCORE que con la de REGICOR (372). Unos resultados poco valorables en opinión de los investigadores del REGICOR (373, 374). Sin embargo, mostraban una concordancia moderada a la hora de identificar población no diabética candidata a iniciar tratamiento hipolipemiente o hipotensor (375).

Recientemente se ha publicado la ecuación ERICE, fruto del proyecto de mismo nombre, que agrupa 11.800 pacientes procedentes de siete cohortes de base poblacional españolas. Dicha ecuación predice riesgo de ECV global en función de la edad, la PAs, el colesterol total y el tabaquismo, tiene en cuenta el tratamiento farmacológico hipotensor, la diabetes mellitus e incluye a personas de edad avanzada (352). El estudio HERMEX iniciará en septiembre de 2015 la fase de seguimiento de la población de la corte para determinar la aparición de ECV, así como la presencia de daño renal mediante la estimación del FG y el CAC en muestra aislada de orina (376).

En la tabla 2 se muestran los factores de riesgo utilizados por las distintas funciones para la estratificación del RCV.

Si utilizamos distintas funciones para estratificar el RCV en un mismo individuo puede generar resultados distintos, con la consiguiente falta de consistencia en la toma de decisiones. Hay que tener en cuenta que cada función procede de una cohorte de pacientes con características distintas y diferentes riesgos de presentar la enfermedad (377). Por ejemplo, las tablas SCORE diferencian entre países de alta o baja incidencia de eventos cardiovasculares (50).

El RCV puede ser mayor del calculado por las tablas de estratificación en determinadas circunstancias, como pacientes hipertensos en tratamiento, mujeres que han sufrido menopausia precoz, personas con edad cercana a la siguiente categoría, o aquellas personas con obesidad (incluida obesidad central), sedentarismo, antecedentes familiares de ECV precoz en primer grado, triglicéridos elevados, HDL-c bajo, niveles de proteína C reactiva, fibrinógeno,

apolipoproteína B o lipoproteína-a elevados o GBA o intolerancia a la glucosa, ERC, microalbuminuria, HVI o nivel socioeconómico bajo (42, 44, 50). También se puede modificar la estratificación del RCV en función de número de pruebas realizadas en su valoración. Así, un 25% de los pacientes hipertensos clasificados en riesgo moderado o bajo fueron reclasificados a riesgo alto o muy alto tras la realización del índice tobillo-brazo, la estimación del FG, el CAC, valoración de la HVI mediante ecocardiografía, medición del grosor íntima media carotídea, la velocidad de la onda del pulso y la valoración arterial retiniana por retinografía (378).

La función SCORE de manera general, estratifica a aquellas personas que han sufrido un evento cardiovascular, o son diabéticas (tipo 1 o tipo 2), o con un único factor de riesgo en niveles muy elevados (como hipertensión grave o dislipemia familiar) o con FG <60 mL/min/1.73m² automáticamente con un RCV alto o muy alto y necesitan manejo activo de todos los factores de riesgo. Para el resto de las personas, se recomienda estimar el RCV total mediante el uso del sistema SCORE (38).

Debido a la que los FRCV principales sólo explican el 50% de los eventos cardiovasculares se ha iniciado la búsqueda de nuevos FRCV capaces de incrementar el poder predictivo de las funciones disponibles para identificar a los sujetos en riesgo (379). Dentro del estudio de Framingham se evaluaron diez nuevos biomarcadores, entre los que se encontraba el CAC, encontrando que, aunque se asociaban con la aparición de eventos cardiovasculares y muerte, sólo mejoraban la capacidad predictiva de manera moderada, más en pacientes con riesgo intermedio (380). Hallan et al. fue el primero en mostrar en la cohorte del estudio second Nord-Trøndelag Health Study (HUNT II) como una variable basada en el FG estimado y el CAC contribuía de manera comparable a los FRCV tradicionales en la estimación del riesgo, siendo más importante en mayores de 70 años. El mayor porcentaje de reclasificaciones se producía en los pacientes con riesgo intermedio (39%) (223). Otros trabajos han demostrado la mejor predicción del RCV al introducir parámetros de afectación renal (381-387). Aunque estos

trabajos en conjunto no aportarían mejoras sustanciales en la predicción global del RCV (388, 389), hay autores que consideran que debería ser una herramienta en la estratificación del RCV (390), como ha quedado recogido en la función QRISK2 (350) o en las guías europeas para el manejo de la hipertensión arterial (38).

		Framingham Wilson (347)	Framingham D'Agostino (44)	SCORE (50)	QRISK2 (350)	ASSIGN (348)	Pooled Cohort Equations (66)	ERICA (352)
Factores de riesgo	Edad	√	√	√	√	√	√	√
	Género	√	√	√	√	√	√	√
	Consumo de tabaco	√	√	√	√	√	√	√
	Diabetes		√	√ [#]	√	√	√	√
	Raza/etnia				√		√	
	Estatus social				√	√		
	Lípidos (varios)	√	√	√	√	√	√	√
	Tratamiento hipotensor	√	√		√		√	√
	Presión arterial	√	√	√	√	√	√	√
	IMC		√ [*]	√	√			
	AF de ECV prematura				√	√		
	Enfermedad renal crónica			√ [#]	√			
	Fibrilación auricular				√			
	Artritis reumatoide				√	√		
Predicción a 10 años	ECV fatal o no fatal				√		√	√
	EC, ACV o muerte CV		√			√		
	EC fatal o no fatal	√						
	ECV fatal			√				

Tabla 2.- Características de las funciones de estratificación de riesgo cardiovascular.

IMC: índice de masa corporal. AF: antecedentes familiares. ECV: enfermedad cardiovascular. EC: enfermedad coronaria. ACV: accidente cerebrovascular.

*IMC sustituye a Colesterol total y HDL-c en un modelo simplificado. #su presencia implica riesgo cardiovascular elevado.

Algunos autores no encuentran un papel determinante del FG estimado, independientemente de la ecuación utilizada, en la estimación del RCV (391, 392). De ahí que modelos de predicción de riesgo para pacientes con ERC sean necesarios (393).

1.7 NECESIDAD DE LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR.

Tras la conferencia celebrada en Bethesda en 1978 para analizar los cambios en las tendencias de mortalidad por cardiopatía isquémica, se pusieron en marcha dos estudios de ámbito poblacional, el estudio MONICA-OMS (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) (394) y el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) (395). Ambos estudios confirmaron la disminución de las tasas de mortalidad. El descenso de la mortalidad puede deberse bien a un descenso en la mortalidad tras el evento agudo (letalidad) o a un descenso en el número de casos (incidencia). La letalidad está relacionada con los avances en el tratamiento y acceso a los servicios sanitarios mientras que la incidencia se relaciona con la prevención.

Sin embargo, las ECV continúan siendo la primera causa de muerte en el mundo. En Europa, son responsables del 40% de las muertes en personas menores de 75 años. Y, paradójicamente, la mayoría de los FRCV son modificables. En España el control de los principales FRCV es bajo (29, 396, 397). La adherencia al tratamiento contribuye al mismo, pero no es el único factor (398). Existen diferencias en el abordaje de las ECV entre las distintas comunidades autónomas (399).

Las medidas de prevención funcionan, de tal manera que cerca de un 50% de la reducción vista en la enfermedad coronaria se debe a la actuación sobre los factores de riesgo y el otro 50% a la mejora de los tratamientos (400-402). Entre los factores de riesgo modificables,

la mayoría están relacionados con el estilo de vida, como el consumo de tabaco, la falta de actividad física y los hábitos alimentarios, y además disponemos de medidas farmacológicas eficaces para controlar la presión arterial elevada, la diabetes mellitus tipo 2 y las alteraciones lipídicas.

La AHA propone actuar a tres niveles con estrategias destinadas a mejorar la salud cardiovascular. A nivel individual se centrarían en la modificación del estilo de vida y el tratamiento. A nivel de los sistemas de salud, se debería estimular, facilitar y reforzar a los profesionales para mejorar los hábitos saludables de los pacientes. Y a nivel poblacional se deberían realizar campañas centradas en cambios del estilo de vida en colegios y lugares de trabajo, así como a nivel nacional (16).

Distintas organizaciones como la OMS o la AHA han establecido recomendaciones y componentes para una salud cardiovascular ideal. Los cambios en el estilo de vida hacia otros más saludables podrían evitar más de tres cuartas partes de las muertes cardiovasculares. La prevención cardiovascular, basada en la promoción de estos estilos de vida saludable continúan siendo un reto para la población general, los políticos y los agentes de salud. La prevención cardiovascular trata de erradicar, eliminar o reducir el impacto de las ECV y la discapacidad asociada a través de la realización de un conjunto de acciones (40, 403). Es importante la colaboración entre los organismos públicos y la asistencia sanitaria (404).

En España, el grupo de expertos del PAPPS publica periódicamente las recomendaciones preventivas cardiovasculares (27), al igual que el CEIPC (360).

Las características de una persona sana, desde un punto de vista cardiovascular implicarían nunca haber fumado o haberlo abandonado hace más de un año, realizar ejercicio físico al menos 150 minutos semanales, una alimentación adecuada, evitar el sobrepeso, mantener una presión arterial por debajo de 120/80 mmHg, unos niveles de colesterol por

debajo de 200 mg/dL, un normal metabolismo de la glucosa y evitar el estrés excesivo (40, 42, 403).

Los esfuerzos preventivos no sólo deben llevarse a cabo en personas con elevado RCV. Son necesarios programas educativos poblacionales, desde el nacimiento hasta la población anciana.

1.8 PLAN INTEGRAL DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES DE EXTREMADURA.

En España, el Ministerio de Sanidad junto con las Consejerías de Salud de las diferentes Comunidades Autónomas, a través del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), han puesto en funcionamiento distintas estrategias para luchar contra los principales problemas de salud de nuestro país. Varias de estas estrategias se relacionan directamente con las ECV como la Estrategia en Cardiopatía Isquémica del SNS (405, 406), Estrategia en Ictus del SNS (407), Estrategia en Diabetes del SNS (408, 409), Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS (307), o Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (123). El fin de todas estas estrategias es elaborar planes integrales de salud sobre las patologías más prevalente, relevantes o que supongan una especial carga social y familiar, garantizando una atención sanitaria integral, que comprenda su prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

En Extremadura, el primer plan de salud se publicó en 1997, el Plan de Salud de Extremadura 1997-2000, como instrumento básico para orientar el desarrollo de la política sanitaria de la Comunidad Autónoma de Extremadura, estableciendo los objetivos estratégicos para la protección y atención a los problemas de salud prevalentes y emergentes en Extremadura. Desde entonces se han publicado cinco planes de salud. En 2005 se establece como objetivo la elaboración y desarrollo de planes integrales (410), a partir de entonces se desarrollan diversos planes integrales entre los que destacan dentro de la atención a las ECV el

Plan Integral sobre Enfermedades Cardiovasculares (PIEC) (411) y el Plan Integral de Diabetes (PIDIA) (412). El último el Plan de Salud de Extremadura 2013-2020, establece entre sus objetivos estratégicos las ECV por su elevada mortalidad, el importante origen de enfermedad y discapacidad, el importante impacto socioeconómico y su carácter prevenible y tratable. Desarrollando el proceso asistencial de las ECV más relevantes (cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica y ERC (74).

El PIEC en su segunda versión, Plan Integral sobre Enfermedades Cardiovasculares 2013-2016, constituye la respuesta consensuada por representantes cualificados de usuarios, profesionales y administración, para seguir avanzando hacia la mejora de la asistencia a estas patologías en Extremadura. Este plan aborda todos los aspectos de este problema de salud, abarcando tanto la promoción de la salud y la prevención, como el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las ECV, sin olvidar los instrumentos de apoyo a la atención de las mismas, como son la formación, la investigación y los sistemas de información. El objetivo general del PIEC 2013-2016 es reducir la incidencia y la mortalidad asociada a estas patologías en la Comunidad Autónoma, de acuerdo con el objetivo marcado al respecto por el Plan de Salud de Extremadura 2013-2020. Establece unas áreas de intervención y unos objetivos y líneas de actuación, con un seguimiento y evaluación al final de periodo de vigencia. Tiene como aspectos novedosos, la inclusión de nuevas áreas de intervención como la asistencia a la ERC o la priorización como objetivo de la optimización de la atención nefrológica en la Comunidad, fomentando la detección precoz de la ERC (413).

En 2008 se publicó el Documento de Consenso Extremeño sobre Riesgo Cardiovascular (Documento "CERCA") elaborado por miembros de las principales Sociedades Científicas implicadas directamente en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las ECV. La intención de este documento era completar desde el punto de vista de la práctica clínica habitual el PIEC elaborado por la Junta de Extremadura (414).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Las ECV continúan siendo la primera causa de muerte y pérdida de años de vida ajustados por discapacidad en Extremadura a pesar de la tendencia descendente en los últimos años. La mortalidad por ECV en Extremadura es superior a la media de España (413).

La prevalencia de los principales FRCV en Extremadura es elevada. La mayoría de los FRCV pueden ser controlados a través de medidas generales destinadas al cambio en los estilos de vida y terapéuticas de manera eficaz, sin embargo el grado de control de los mismos es deficitario (29). En el momento actual, se recomienda el uso de funciones de riesgo para estratificar el RCV (360).

Los FRCV y su agregación se relacionan directamente con la aparición de las ECV, pero la presencia de los FRCV tradicionales y la estratificación mediante funciones de riesgo no las explican por completo (383).

En los trabajos realizados para determinar la presencia de los diferentes FRCV en la población se recogen datos fundamentalmente de los FRCV clásicos (hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia y diabetes). Actualmente, sabemos que la disminución del FG estimado o la presencia de albuminuria o proteinuria contribuyen de forma independiente a la aparición de las ECV. Los pacientes con ERC deber ser tratados de forma activa y multidisciplinar para evitar la aparición de ECV (415).

Uno de los actos médicos rutinarios necesarios en la estratificación del RCV es la solicitud de un análisis bioquímico donde valorar si existe alguna alteración en los distintos FRCV.

En una analítica rutinaria podemos identificar, desde el punto de vista cardiovascular para la estratificación del riesgo, la edad y el género del paciente, los niveles de glucemia capaces de definir si presenta una alteración basal o se trata de un paciente diabético, los niveles de los determinantes del perfil lipídico (colesterol total, HDL-c, LDL-c y triglicéridos) y también de forma rutinaria se puede conocer el grado de función renal a través del FG estimado a partir de los

niveles séricos de creatinina y la presencia de albuminuria o proteinuria en una muestra de orina o en la orina de 24 horas.

El Sistema Extremeño de Salud da cobertura sanitaria a prácticamente el total de la población extremeña. Los equipos de Atención Primaria son los principales responsables de la identificación de pacientes con RCV elevado y llevar a cabo medidas de prevención primaria encaminadas a mejorar la salud global (74).

Con los datos obtenidos a partir del perfil bioquímico básico solicitado por los médicos de Atención Primaria podemos identificar sujetos con un RCV elevado.

Consideramos que está justificado realizar un estudio basado en los controles bioquímicos solicitados desde Atención Primaria, por su carácter poblacional, para identificar la prevalencia de los distintos FRCV valorables en un control bioquímico básico y la prevalencia de sujetos con RCV elevado.

Este estudio nos permitirá aproximarnos a la realidad asistencial en Atención Primaria, conocer la realidad del perfil cardiovascular presente en la población extremeña y potenciar desde un abordaje multidisciplinar una adecuada atención sanitaria.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

3.1 Hipótesis.

Extremadura presenta una elevada mortalidad cardiovascular. La prevalencia de los FRCV clásicos también es superior a la media de España. Y se ha demostrado que el grado de conocimiento y control de los mismos es deficitario (29).

Las principales guías de práctica clínica recomiendan la estimación global del RCV en todos los pacientes atendidos para la correcta valoración del paciente y un adecuado tratamiento (38, 50, 85), puesto que el RCV es el resultado de la interacción de múltiples factores de riesgo.

La estimación del riesgo global implica la consideración de diferentes FRCV como la edad, el género, hábito tabáquico, presión arterial y perfil lipídico. Hay que tener en cuenta que cuanto mayor es el RCV, mayor es el beneficio obtenido por las medidas preventivas. Pero los FRCV clásicos no son suficientes para la adecuada identificación de los sujetos que posteriormente sufrirán un evento cardiovascular (416).

Dada la importancia que tiene la identificación precoz de la presencia de lesiones en los órganos diana asintomáticas como un estado intermedio en el *continuum* cardiovascular y como determinante del RCV global, su evaluación debería ser cuidadosamente realizada. La presencia de cualquiera de los marcadores de lesión de órgano diana predice mortalidad cardiovascular independientemente de la estratificación del RCV (50). La búsqueda de afectación renal como lesión de órgano diana para la estratificación del RCV presenta unos niveles de recomendación I, con un nivel de evidencia B, solamente igualado por la realización de un electrocardiograma para la detección de HVI (38). La detección de afectación renal se realiza de una forma sencilla y rutinaria mediante un control bioquímico de sangre y orina (143, 146), por lo que debería ser realizada de forma rutinaria (417). La estimación del FG mediante el uso de ecuaciones se realiza de forma automática en la mayoría de los laboratorios. Las ecuaciones más empleadas son las ecuaciones MDRD y CKD-EPI (154).

En nuestro trabajo planteamos la siguiente hipótesis:

Existe una prevalencia elevada de la población general atendida en los Centros de Salud de Atención Primaria del Servicio Extremeño de Salud con riesgo cardiovascular elevado, demostrable a través de los controles bioquímicos rutinarios.

3.2 OBJETIVOS.

El objetivo principal de nuestro estudio es conocer la prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular añadido alto o muy alto en población extremeña a través de la detección de los factores de riesgo cardiovascular identificables mediante un control bioquímico rutinario.

Otros objetivos:

- 1.- Analizar la prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular del perfil bioquímico.
- 2.- Valorar las diferencias entre distintas funciones de estratificación del riesgo cardiovascular en la detección de pacientes con riesgo cardiovascular elevado.
- 3.- Valorar la necesidad de inicio tratamiento hipolipemiante.
- 4.- Analizar la evolución en el tiempo de los factores de riesgo cardiovascular.
- 5.- Valorar la implicación de la diabetes mellitus y la enfermedad renal con los factores de riesgo cardiovascular y las funciones de estratificación del riesgo cardiovascular.
- 6.- Analizar la concordancia entre las ecuaciones utilizadas en la estimación del filtrado glomerular.
- 7.- Analizar la relación de otras alteraciones bioquímicas (anemia e hiperuricemia) con el filtrado glomerular estimado.
- 8.- Analizar la necesidad de remisión a nefrología de los pacientes atendidos en Atención Primaria.

4. METODOLOGÍA.

4.1 MATERIAL.

Para el estudio se han recogido todos los controles bioquímicos realizados en el laboratorio general del Servicio de Análisis Clínico del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres, desde enero de 2010 hasta diciembre de 2014 (cinco años).

Los criterios de inclusión fueron:

- Analíticas en las que se hubiese solicitado un perfil básico.
- Analíticas procedentes de centros de salud de Atención Primaria.

Los criterios de exclusión fueron:

- Analíticas de pacientes menores de 18 años.
- Analíticas con un código de identificación distinto del Código de Identificación Personal, que es único para cualquier usuario atendido en el Servicio Extremeño de Salud.
- Analíticas procedentes de centros de salud de Atención Primaria cuyo laboratorio de referencia fuera el laboratorio situado en el Centro de Alta Resolución de Trujillo.

4.2 MÉTODOS.

Para la determinación de los distintos FRCV, diabetes mellitus y lesión de órgano diana renal se tomó como referencia la guía europea para el manejo de la hipertensión arterial de 2013 de la ESH/ESC (38).

Se consideraron en el análisis los siguientes FRCV y valores de referencia:

- a) el género masculino,
- b) la edad ≥ 55 años para varones y ≥ 65 años para mujeres,
- c) las cifras de glucemia basal entre 102 y 125 mg/dL,

- d) dislipemia, de acuerdo a los siguientes criterios: niveles de colesterol total >190 mg/dL, niveles de LDL-c >115 mg/dL, niveles de HDL-c <40 mg/dL para hombres o <46 mg/dL para mujeres o niveles de triglicéridos >150 mg/dL, indistintamente.

Se estableció como diabetes mellitus la presencia de cifras de glucemia basal ≥ 126 mg/dL.

La presencia de lesión de órgano diana fue considerada a través de la afectación renal, cuando el FG estimado estaba entre 59 y 30 mL/min/1.73m² o el CAC presentaba valores entre 30 y 300 mg/g o valores equivalentes según el artículo de Lamb EJ (418).

La enfermedad renal se consideró como enfermedad clínica asociada establecida si el FG <30 mL/min/1.73m² o CAC >300 mg/g o equivalente.

Con los datos disponibles se calculó el RCV de acuerdo a las guías para el manejo de la hipertensión arterial de la ESH/ESC de 2013, considerando riesgo alto o muy alto la presencia de diabetes mellitus o la afectación renal (FG estimado disminuido o CAC o equivalente elevado).

También se realizó la estimación del RCV de acuerdo con la función SCORE para países europeos de bajo riesgo (50), la función del estudio de Framingham para enfermedad cardiovascular (44) y cardiopatía isquémica (347), la función Pooled Cohort Equations de la ACC/AHA (66) y la ecuación ERICE (352).

Se realizó un estudio comparativo del FG estimado de acuerdo con las ecuaciones MDRD-IDMS (419) y CKD-EPI (151) para ver su comportamiento en nuestra población.

Se analizó la presencia de anemia y su relación con la función renal medida a través del FG estimado mediante CKD-EPI, la prevalencia de anemia en función del grado de FG y el porcentaje de pacientes subsidiarios de iniciar tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs). Se definió anemia de acuerdo con las guías KDIGO de práctica clínica para la anemia en ERC (420).

Se analizó la relación entre los niveles séricos de ácido úrico y la función renal. Se calculó la prevalencia de hiperuricemia de acuerdo con las guías de la European League against Rheumatism (EULAR) (421).

Se valoró el número de pacientes que tras realizarse un control analítico solicitado por su médico de Atención Primaria reunía criterios de remisión a nefrología de acuerdo con el documento de consenso firmado por la Sociedad Española de Nefrología y otras sociedades científicas (299).

Se analizó el número de pacientes atendidos en Atención Primaria que tras realizarse un control analítico reunían criterios para iniciar tratamiento hipolipemiante de acuerdo con las recomendaciones de la ACC/AHA 2013 (422), la guía europea de prevención cardiovascular (50) y la guía KDIGO sobre lípidos (423).

Cuando un mismo paciente (identificado a través de su Código de Identificación Personal) disponía de varios controles bioquímicos de un mismo parámetro se consideraron dos escenarios para el análisis de la prevalencia de los mismos. Un primer escenario más benévolo en el que se incluyó el mejor resultado desde el punto de vista cardiovascular y un segundo escenario alternativo más agresivo que consideraba el peor resultado bioquímico.

4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables continuas se expresan por la media y la desviación estándar o por la mediana y el rango intercuartílico si la distribución no es normal. La normalidad de las variables cuantitativas se determinó con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y homocedasticidad. Las variables cualitativas se expresan según la tasa cruda (frecuencia).

Las prevalencias de las variables analizadas se expresan según las tasas crudas para el global de la muestra y separadas por quinquenios y género.

Las variables cuantitativas fueron analizadas se realizó mediante el test de la t de Student para muestras independientes o ANOVA en función del número de grupos a comparar. Las variables cualitativas se analizaron mediante el test de Chi cuadrado. La concordancia entre las ecuaciones para estimar el FG según estadios de ERC y entre las funciones para estratificar el RCV según grado de riesgo se estableció utilizando el coeficiente Kappa.

El nivel de significación establecido fue del 95% ($p < 0.05$).

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

5. RESULTADOS.

MUESTRA GLOBAL.-

Entre el uno de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014 (cinco años) el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres realizó 529.877 controles bioquímicos con el perfil básico a usuarios mayores de 18 años. Cada año se realizaron más de 100.000 controles bioquímicos, 104.812 en 2010, 107.669 en 2011, 106.974 en 2012, 106.611 en 2013 y 103.811 en 2014.

Del total de estudios bioquímicos se excluyeron 615 analíticas por pertenecer a usuarios de otras áreas de salud, 5.025 analíticas por presentar una codificación distinta al código de identificación personal que permitiera identificar sujetos individuales, 3 analíticas fueron excluidas por no disponer de la edad, 165.366 procedentes de consultas externas hospitalarias, 26.607 pertenecientes a pacientes hospitalizados, 5.105 procedentes de urgencias, 9.373 de pacientes en programas de terapia renal sustitutiva, 1.491 procedentes de centros de salud cuya referencia es el laboratorio de Trujillo y 11.769 de otras procedencias diversas. Finalmente, se incluyeron en el estudio 304.523 analíticas de los 18 Centros de Salud para los que el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital San Pedro de Alcántara es referencia.

Mediante el código de identificación individual, identificamos a 97.470 usuarios únicos, con una edad media de 53.4 ± 19.4 años, mediana 52 (rango intercuartílico 38-69), rango 18-104. En cuanto a la distribución por género, el 57.2% eran mujeres. La edad media de los hombres fue 53.7 ± 18.6 años, mediana 53 (rango intercuartílico 39-68), rango 19-103; mientras que para las mujeres la edad media fue 53.1 ± 19.9 años, mediana 51 (rango intercuartílico 36-69), rango 18-104; $p < 0.001$.

En el periodo de tiempo analizado, la media de analíticas por usuario fue 3.1 ± 3.6 , con una mediana de 2 (rango intercuartílico 1-4), rango 1-46. La distribución del número de analíticas realizadas por usuario durante este periodo fue: una 32%, dos 22%, tres 15.4%, cuatro 10.6%, cinco 7.2%, seis 4.6%, siete 2.9%, ocho 1.8%, nueve 1.1%, diez o más 2.4%.

En función del género, en las mujeres la media de analíticas fue 3.2 ± 2.7 , con una mediana de 2 (rango intercuartílico 1-4), rango 1-36; mientras que en los hombres, la media de analíticas fue 2.8 ± 2.4 , con una mediana de 2 (rango intercuartílico 1-4), rango 1-46; $p < 0.001$.

La pirámide poblacional distribuida por quinquenios y género de nuestra muestra se representa en la figura 1. En las figuras 2-4 se representan las pirámides poblacionales correspondientes a la provincia de Cáceres, área de salud de Cáceres, y población de referencia

para el laboratorio del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres, de acuerdo con los datos del último censo disponible realizado en 2014 por la Instituto Nacional de Estadística (INE).

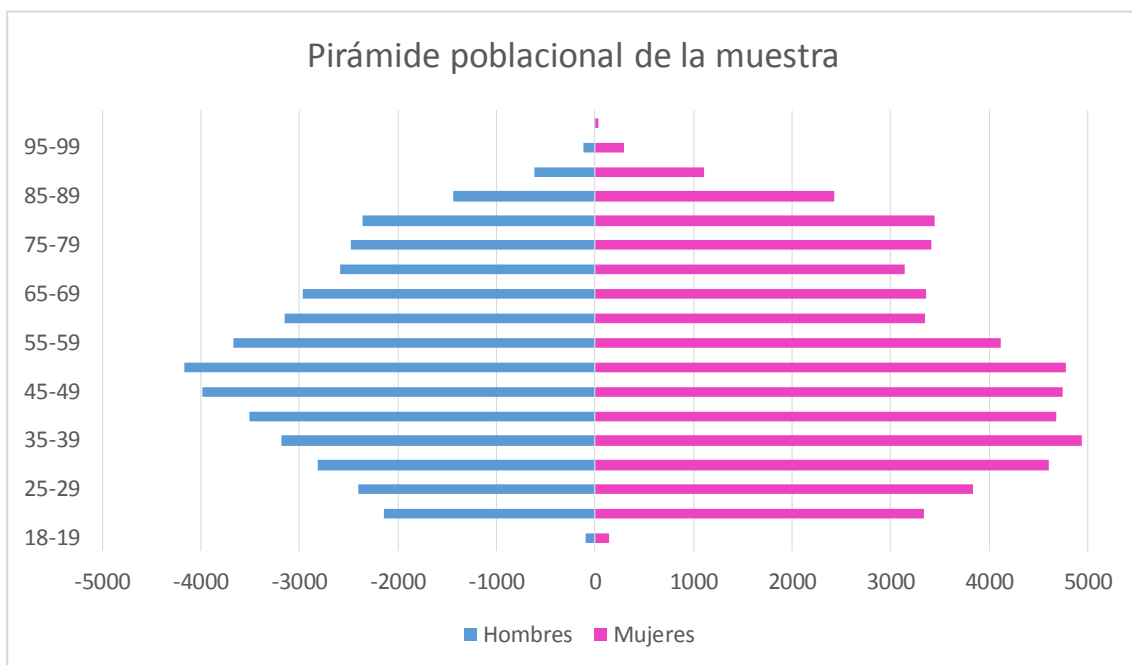


Figura 1.- Pirámide poblacional de nuestra muestra.

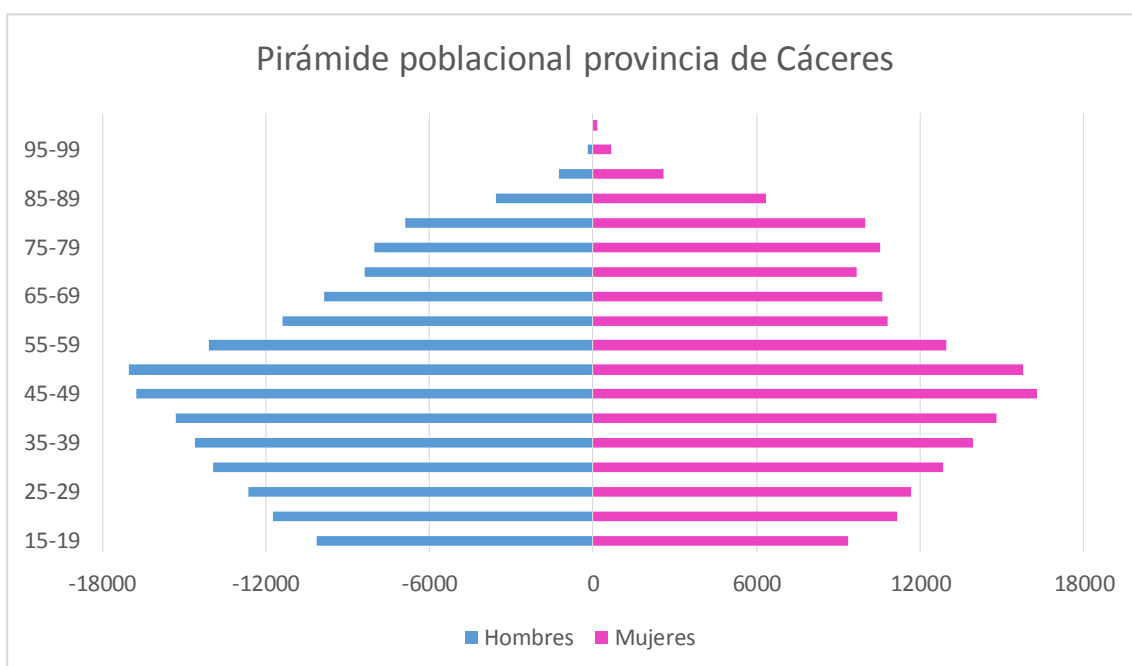


Figura 2.- Pirámide poblacional de la provincia de Cáceres.
 Datos INE 2014. INE: Instituto Nacional de Estadística.

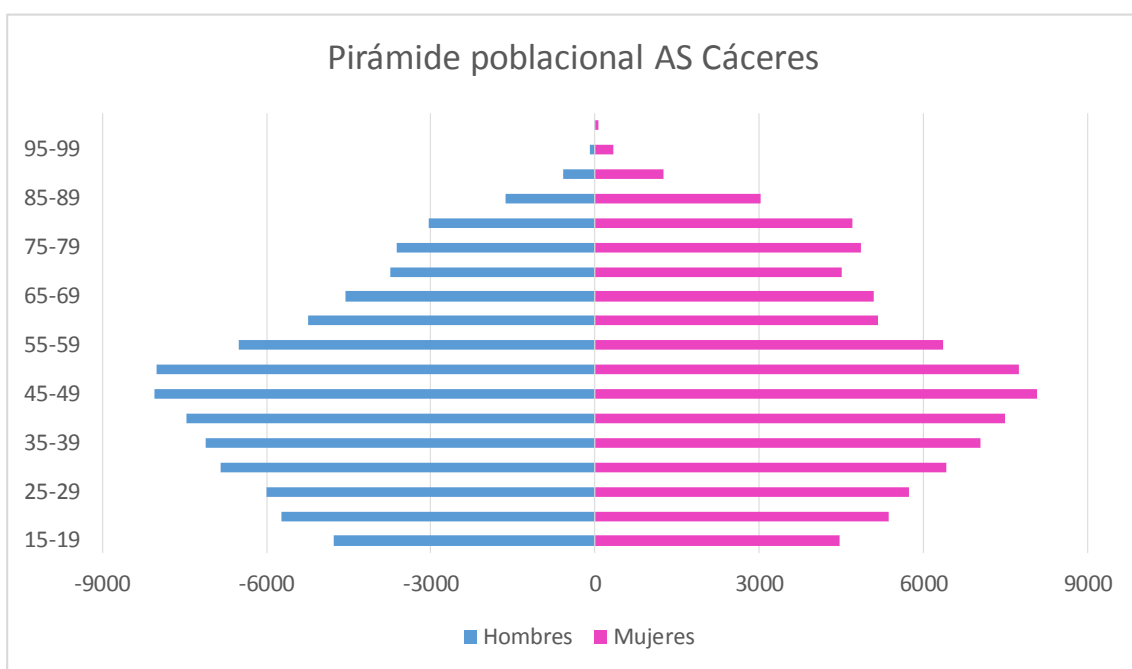


Figura 3.- Pirámide poblacional del área de salud de Cáceres.
 Datos INE 2014. INE: Instituto Nacional de Estadística.

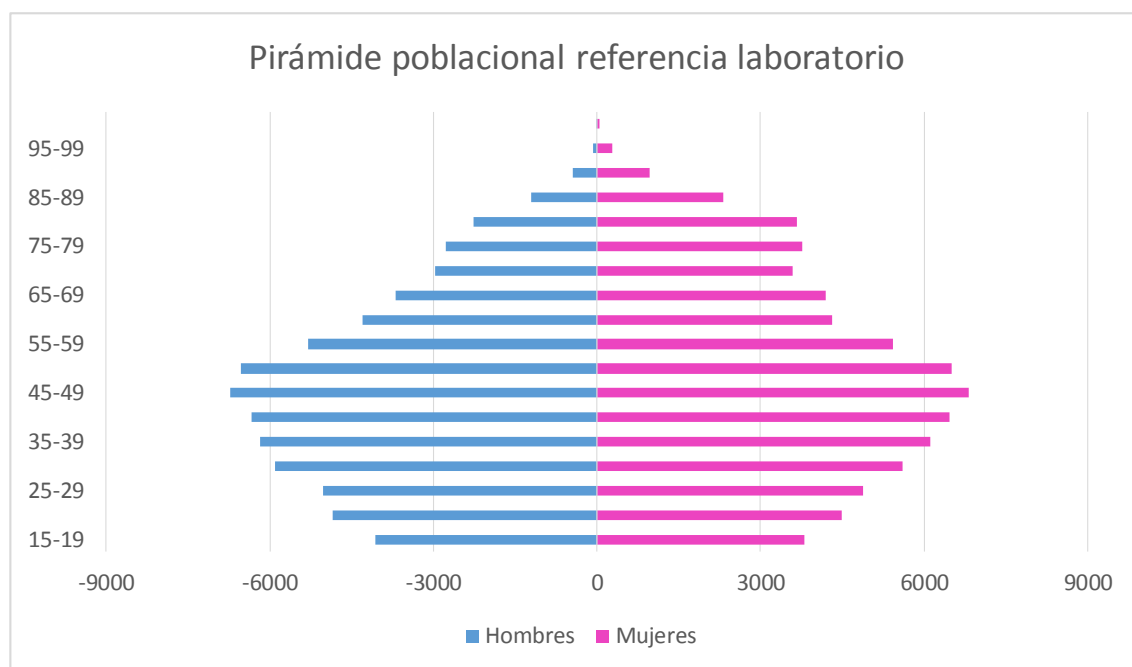


Figura 4.- Pirámide poblacional de la población de referencia para el laboratorio del hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres.
 Datos INE 2014. INE: Instituto Nacional de Estadística.

RELACIÓN DE LA MUESTRA RESPECTO A LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.-

El área de salud de Cáceres da asistencia sanitaria directa a 196.363 habitantes (48% de la población de la provincia de Cáceres). Dispone de dos laboratorios para la realización de las determinaciones bioquímicas solicitadas desde los distintos centros de salud de Atención Primaria, uno situado en el hospital San Pedro de Alcántara y otro en el Centro de Alta Resolución de Trujillo. El Servicio de Análisis Clínicos del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres recibe las muestras para realizar los controles bioquímicos de 18 de los 26 centros de salud pertenecientes al área de salud de Cáceres, siendo referencia para 164.103 habitantes (83.6% del área de salud y 40.2% de la provincia).

En el periodo analizado para la realización de este estudio, hemos obtenido al menos un control analítico con perfil básico de 97.470 usuarios (59.4% de la población de referencia del laboratorio, 49.6% de la población del área de salud de Cáceres y 23.8% de la población de la provincia de Cáceres).

El porcentaje de usuarios respecto a la población de referencia del laboratorio del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres en función del género y quinquenios se muestra en la figura 5. Nuestra muestra alcanza porcentajes de representación superiores al 60% para cualquier quinquenio, con excepción del primero, y se va incrementando con la edad. Si en el primer quinquenio distribuyéramos la población de referencia de manera uniforme entre los cinco años y realizáramos una estimación para nuestra muestra de 18 a 19 años, los porcentajes global, para hombres y mujeres aumentarían al 7.6%, 5.9% y 9.3%, respectivamente, todavía muy por debajo de la media de la muestra. En cuanto a la distribución por género, hasta los 65 años los porcentajes son superiores para las mujeres respecto a los hombres, invirtiéndose esta tendencia a partir de los 80 años. Observamos como en los quinquenios superiores a 85 años nuestra muestra supera el 100% de la población de referencia. Esta situación podría explicarse porque los datos poblacionales de referencia obtenidos del INE son fijos y correspondientes a un año, mientras que nuestros datos recogen analíticas obtenidas durante un periodo de tiempo de largo, y no disponemos de los datos correspondientes a las pérdidas debidas a fallecimientos en el periodo que comprende el estudio.

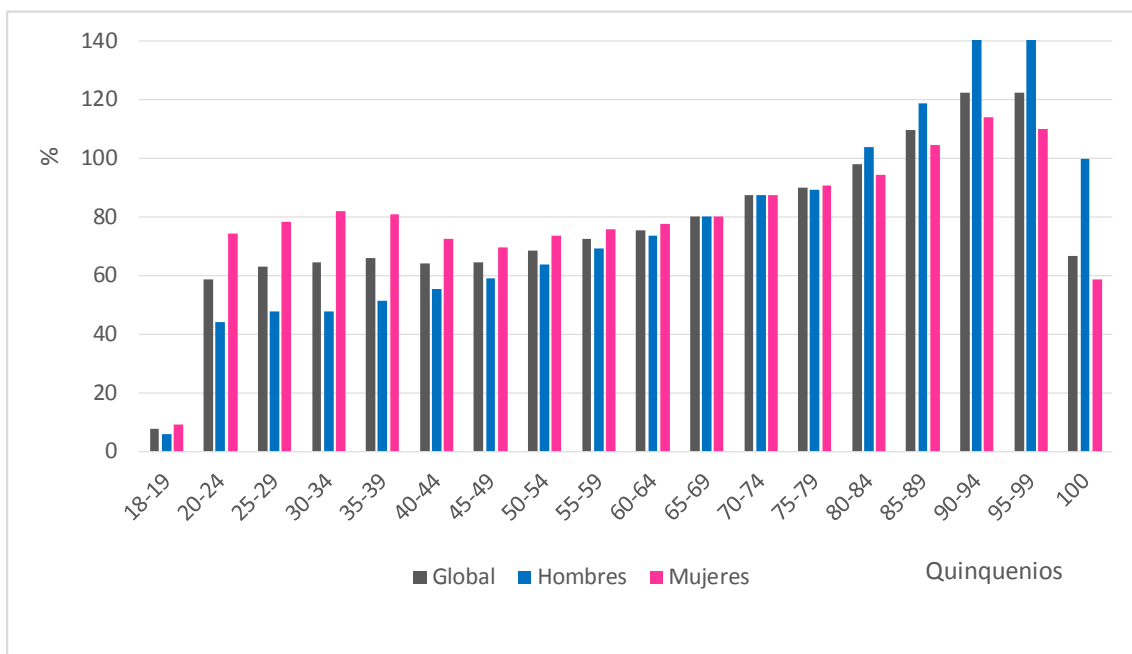


Figura 5.- Porcentaje de individuos analizados respecto a población de referencia por quinquenios y género.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ANALIZADOS.-

1. GÉNERO MASCULINO.

El 37.7% de los 304.523 análisis bioquímicos pertenecían a varones. La representación masculina aumentaba al 42.8% si, a través del código de identificación personal, nos quedábamos con un único control analítico de cada paciente.

La proporción de hombres en cada uno de los quinquenios se muestra en la figura 6. La mayor prevalencia de varones (por encima del 40%) se observa en los quinquenios centrales, entre los 40 y 79 años, sin superar en ningún caso la proporción de mujeres. A partir de los 65 años se produce un descenso progresivo de la prevalencia de hombres, siendo inferiores al 30% en los dos últimos quinquenios.

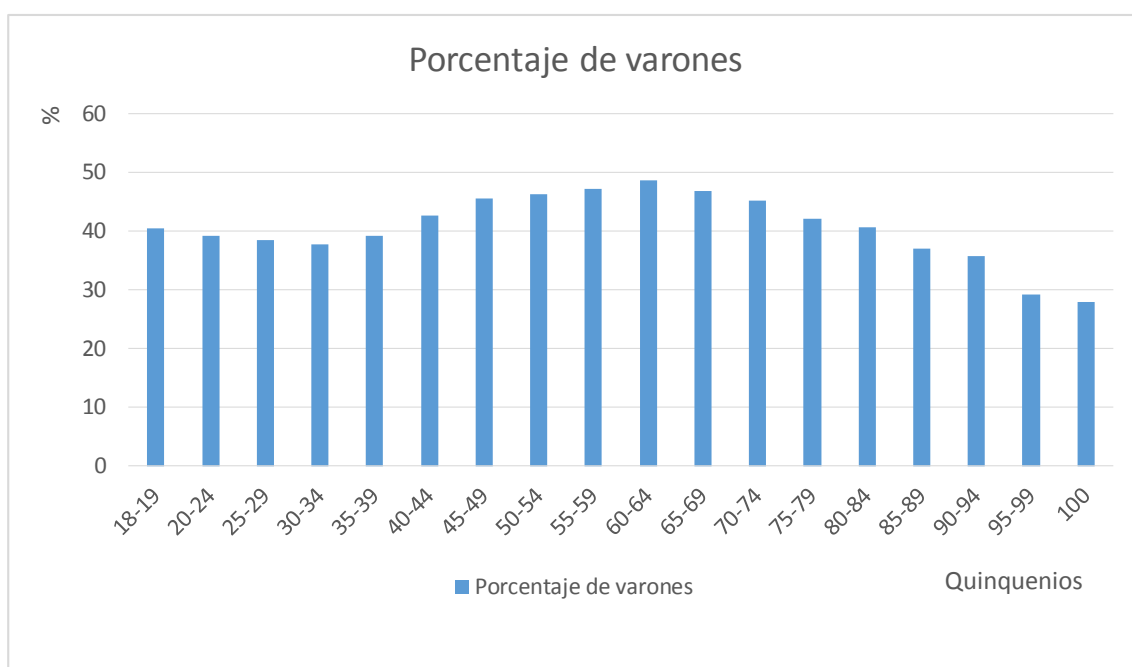


Figura 6.- Proporción de hombres en cada quinquenio.

2. EDAD.

La edad media de nuestra muestra de 97.470 pacientes era 53.3 ± 19.4 años, mediana 52 años (rango intercuartílico 38-69 años), rango 18-104 años. Eran mayores de 65 años 28.886 pacientes (29.6%), y 10.835 (11.1%) eran mayores de 80 años. Existían pequeñas diferencias por género, los hombres superaban los 65 años un 29% frente a un 30.1% de las mujeres, $p < 0.001$. El porcentaje de hombres y mujeres que superaban los 80 años era 9.8% y 12.1%, respectivamente, $p < 0.001$.

De acuerdo a los valores de referencia establecidos por la ESH/ESC (≥ 55 para varones y ≥ 65 para mujeres), presentaban una edad por encima de los mismos 36.875 pacientes (37.8%). Puesto que los puntos de corte son diferentes para hombres y mujeres, analizamos la frecuencia por género, siendo para los hombres de 46.8% y para las mujeres, 31.1% (figura 7).

Del total de analíticas, 44.2% se habían realizado a sujetos con edad superior a los puntos de corte establecidos. La media de analíticas para los pacientes con edad superior a los puntos de corte era 3.4 ± 2.9 versus 2.8 ± 2.4 para los sujetos más jóvenes, $p < 0.001$.

En varones jóvenes el número medio de controles bioquímicos fue 2.4 ± 2 versus 3.1 ± 2.7 para los varones mayores, $p < 0.001$; mientras que para las mujeres jóvenes la media de controles bioquímicos fue 3 ± 2.5 versus 3.6 ± 3 para las mujeres mayores, $p < 0.001$.

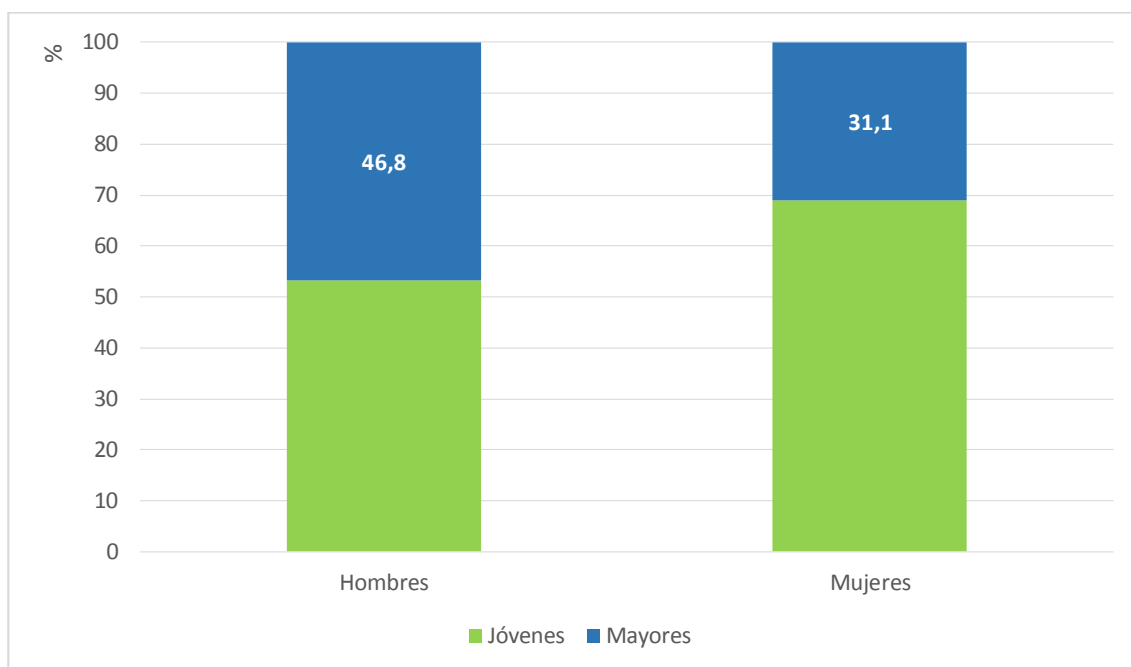


Figura 7.- Porcentaje de hombres y mujeres con edad superior al punto del corte.

3. GLUCEMIA BASAL ALTERADA.-

Para el análisis de la prevalencia de GBA se establecieron tres criterios. El primero y principal, de acuerdo con las guías de la ESH/ESC de 2013 (38), cuando los niveles de glucemia basal en ayunas estaban entre 102 y 125 mg/dL. El segundo, de acuerdo con la definición de la ADA de 1997 (98), cuando los niveles de glucemia estaban entre 110 y 125 mg/dL. Y el tercero, de acuerdo con la definición de la ADA de 2003 (99), cuando los niveles de glucemia estaban entre 100 y 125 mg/dL.

De las 304.523 analíticas pertenecientes a los 97.470 pacientes del estudio, 280.078 disponían de glucemia basal (92%) correspondientes a 94.788 pacientes (97.2%). En la figura 8 se muestra la distribución de todas las glucemias agrupadas por género.

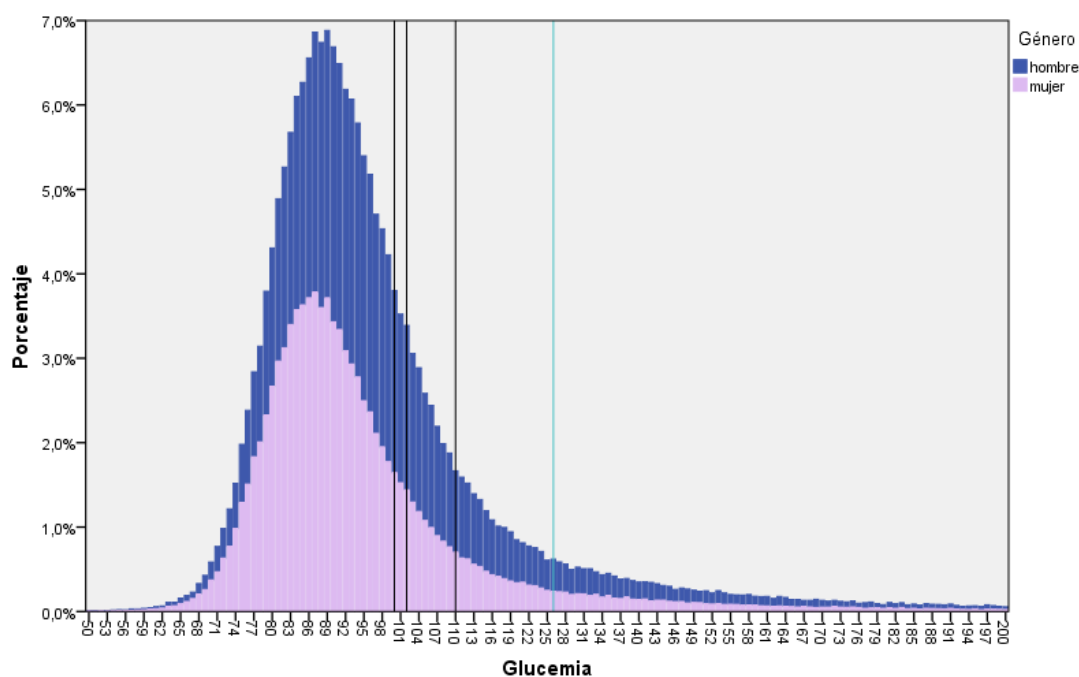


Figura 8.- Distribución de las glucemias.

Glucemia en mg/dL. Las líneas verticales muestran los puntos de corte establecidos para definir glucemia basal alterada en 100, 102 y 110 mg/dL y para diabetes mellitus en 126 mg/dL.

Dado que un número importante de pacientes presentaba varias determinaciones de la glucemia basal, se realizaron dos análisis de prevalencia de GBA bajo dos escenarios diferentes. En el primero, más conservador (escenario 1), cuando un mismo paciente disponía de varios controles bioquímicos incluimos aquella analítica con glucemia en ayunas más baja, mientras

que para el segundo escenario (escenario 2), se incluyó el control con glucemia en ayunas más elevada. De esta manera obtenemos dos datos de prevalencia en función del escenario elegido, el primero más conservador o el segundo de mayor riesgo.

Criterio ESH/ESC 2013

En el primer escenario, la prevalencia de GBA fue 11.4%, mientras que en el segundo, la prevalencia ascendió al 21.3%. Por género, en los varones las prevalencias fueron 14.5% y 24.5%, y en las mujeres, 9.1% y 18.8%, respectivamente. En el análisis estadístico, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en las prevalencias entre hombres y mujeres para los dos escenarios ($p < 0.001$).

La distribución por género y quinquenios para las dos valoraciones se muestra en las figuras 9 y 10.

Se observa como existe un incremento de la prevalencia de GBA tanto para hombres como para mujeres desde los 25 años alcanzando los valores máximos hacia los 60-65 años, independientemente del escenario en el que estemos.

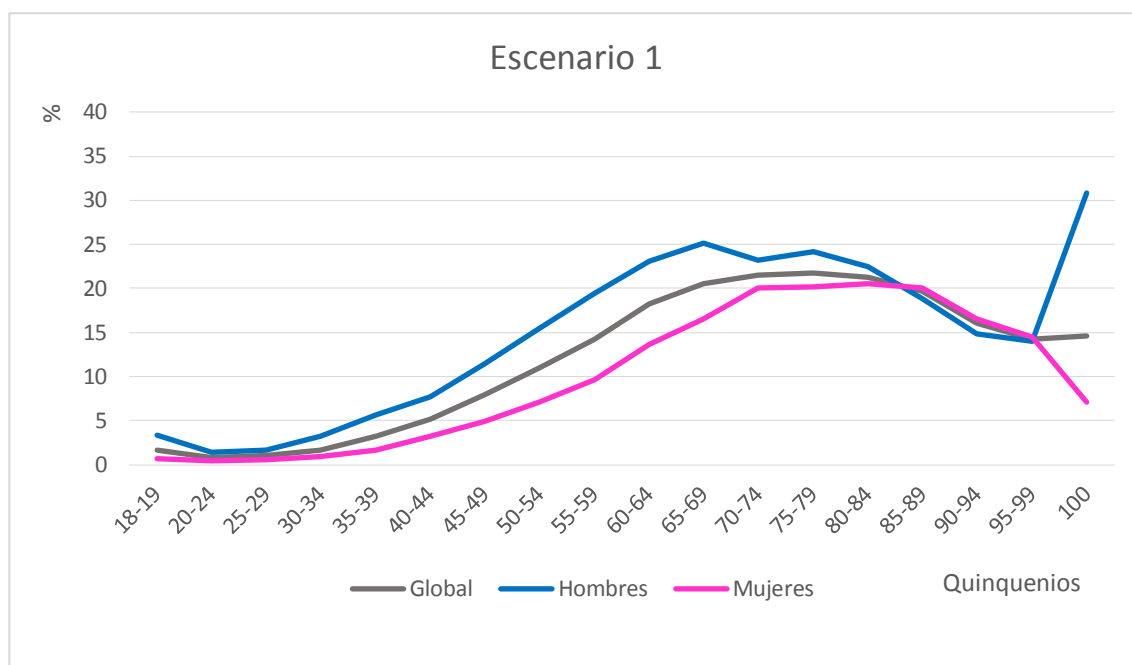


Figura 9.- Prevalencia de glucemia basal alterada en función del género y distribuida por quinquenios, de acuerdo con el análisis basado en las glucemias más bajas.

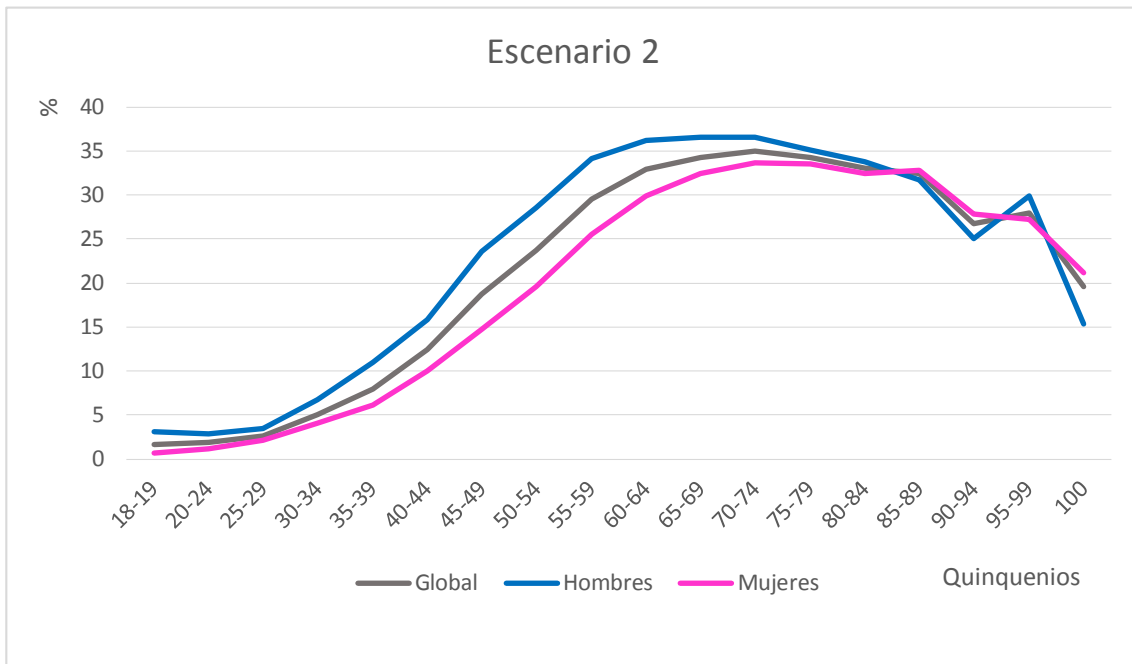


Figura 10.- Prevalencia de glucemia basal alterada en función del género y distribuida por quinquenios, de acuerdo con el análisis basado en las glucemias más elevadas.

Criterio ADA 1997

En el primer escenario, la prevalencia de GBA fue 9.5% y en el segundo escenario, 20.9%.

Criterio ADA 2003

En el primer escenario, la prevalencia de GBA fue 18.4% y el segundo escenario, 36.9%.

Diferencias entre los diferentes criterios de glucemia basal alterada

La elección del criterio para la definición de GBA conlleva cambios importantes en la prevalencia de la misma, tal y como se aprecia en la tabla 3. La prevalencia de GBA según el criterio de la ADA de 2003 casi duplica la obtenida de acuerdo a los criterios de 1997.

	Analíticas (n=280.078)	Escenario 1 (n=94.788)	Incremento (%)	Escenario 2 (n=94.788)	Incremento (%)
ADA 1997	17.2	9.5		20.9	
ESH/ESC 2013	18	11.4	20	21.3	1.9
ADA 2003	30.6	18.4	61.4	36.9	73.2

Tabla 3.- Prevalencia de glucemia basal alterada en función de los diferentes criterios, en los dos escenarios analizados, e incremento respecto al criterio anterior.

ADA: American Diabetes Association. ESH/ESC: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology.

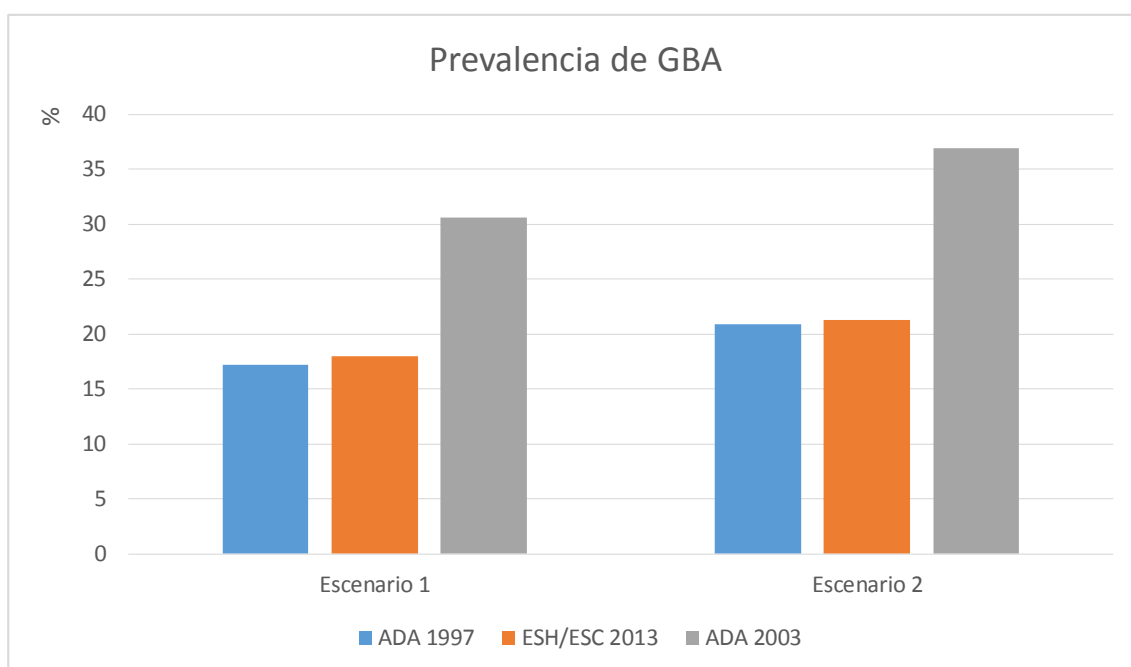


Figura 11.- Prevalencia de glucemia basal alterada de acuerdo con los diferentes criterios y en los dos escenarios analizados.

GBA: glucemia basal alterada. ADA: American Diabetes Association. ESH/ESC: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology.

4. DISLIPEMIA.-

Se definió la presencia de dislipemia como factor de RCV, de acuerdo con las guías europeas para el manejo de la hipertensión arterial, cuando cualquiera de los cuatro parámetros analizados (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL o triglicéridos) estuviera alterado.

Cuando los niveles de triglicéridos fueron superiores a 399 mg/dL no se tuvo en cuenta los niveles de LDL-colesterol, debido a la falta de aplicabilidad de la ecuación de Friedewald(424).

Los niveles de referencia considerados como criterio de RCV para el diagnóstico de dislipemia fueron:

Colesterol total > 190 mg/dL.

Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres o < 46 mg/dL en mujeres.

Colesterol LDL > 115 mg/dL.

Triglicéridos > 150 mg/dL.

Para el establecimiento de la prevalencia de dislipemia en general y de cualquiera de los parámetros que la integran se incluyeron todas las analíticas procedentes de Atención Primaria, en caso de varias analíticas de un mismo paciente se realizaron dos análisis de acuerdo con los dos escenarios descritos, uno más conservador que incluía la analítica con mejor perfil lipídico y otro más agresivo donde se incluía la analítica con el peor.

A continuación se muestran las medias y desviaciones típicas para las 304.523 analíticas procedentes de Atención primaria y las diferencias entre hombres y mujeres (Figura 12).

Los niveles de colesterol total estaban determinados en 295.147 analíticas (96.9%), con un valor medio de 193.2 ± 38.7 mg/dL. En hombres fue 190.1 ± 40.3 mg/dL frente a 195.2 ± 37.6 mg/dL en las mujeres, ($p < 0.001$).

Los niveles de colesterol HDL fueron medidos en 249.566 analíticas (82%), con unos valores medios de 56.9 ± 15.4 mg/dL. En hombres fue 50.7 ± 13.4 mg/dL frente a 61 ± 15.4 mg/dL en las mujeres, ($p < 0.001$).

Los niveles de colesterol no-HDL se calcularon en 249.547 analíticas, y la media fue 137.6 ± 37.8 mg/dL. Para los hombres fue 140.8 ± 40 mg/dL frente a 135.6 ± 36.2 mg/dL en las mujeres, ($p < 0.001$).

Los niveles medios de colesterol LDL se estimaron en 247.446 analíticas (81.3%) y la media fue 114.9 ± 33.6 mg/dL. En hombres fue 115.3 ± 34.7 mg/dL frente a 114.7 ± 32.8 mg/dL en las mujeres, ($p < 0.001$).

Los niveles medios de triglicéridos se midieron en 295.088 analíticas (96.9%) y la media fue 113.2 ± 78.1 mg/dL. En los hombres fue 128.4 ± 99.8 mg/dL frente a 103.7 ± 59 mg/dL en las mujeres, ($p < 0.001$).

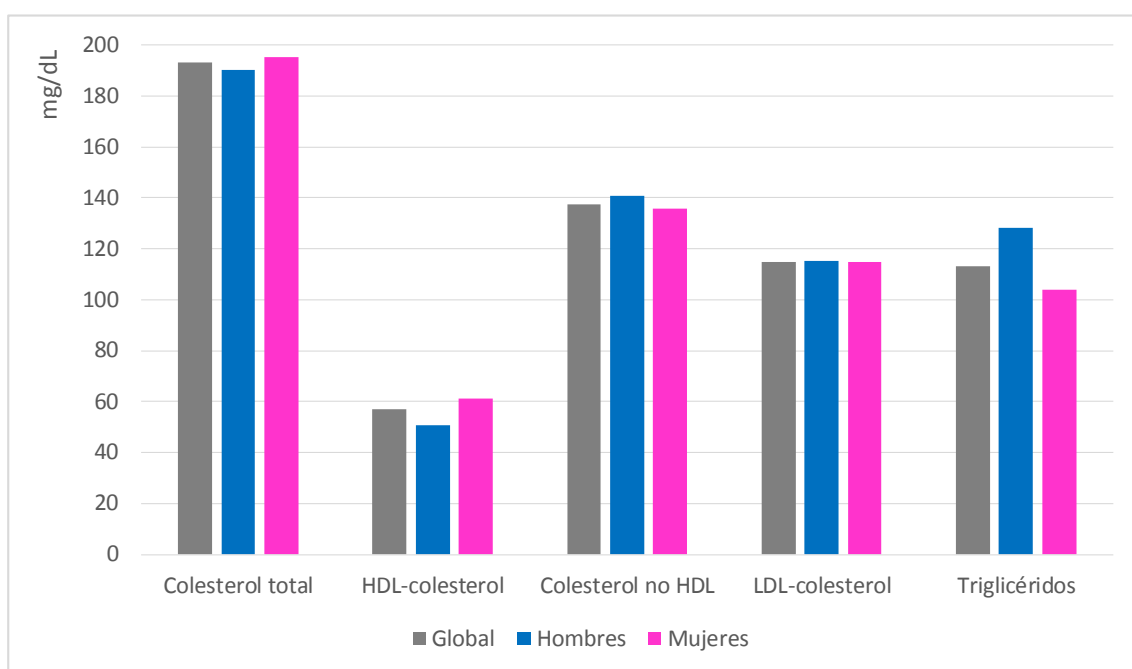


Figura 12.- Niveles medios de colesterol total, HDL-colesterol, colesterol no HDL, LDL-colesterol y triglicéridos en el total de analíticas y por género.

La distribución de los niveles de colesterolemia total y de trigliceridemia se muestra en las figuras 13 y 14.

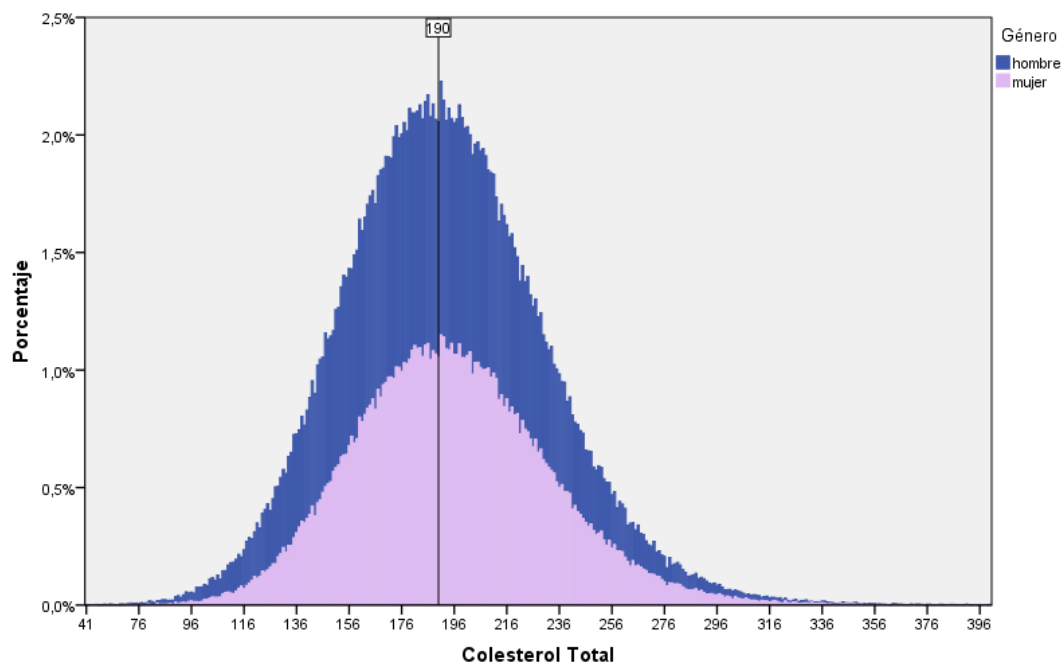


Figura 13.- Distribución de colesterolemia total en el total de analíticas en función del género. Colesterol total en mg/dL. Línea de referencia en 190 mg/dL.

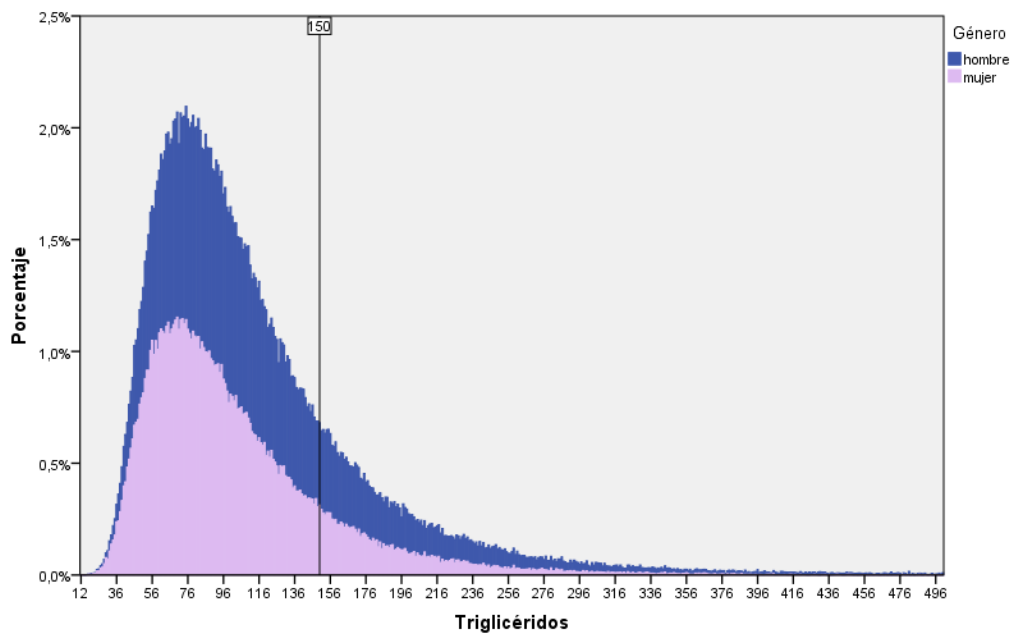


Figura 14.- Distribución de trigliceridemia en el total de analíticas en función del género. Triglicéridos en mg/dL. Línea de referencia en 150 mg/dL.

Si bien las mujeres muestran unos niveles medios de colesterol total 5 mg/dL superiores al de los hombres, se debe a una mayor concentración media de colesterol HDL (10 mg/dL superior al de los hombres), por lo que los niveles medios de colesterol no HDL son 5 mg/dL inferiores en mujeres que en los varones. Los niveles medios de LDL-colesterol si bien alcanzan diferencias estadísticamente significativas, son clínicamente similares en ambos géneros. En el caso de los niveles de triglicéridos, los varones presentan de media 25 mg/dL más que las mujeres.

a) Prevalencia de colesterol total elevado.

Las 295.147 analíticas disponían de niveles de colesterol total correspondían a 96.353 pacientes (98.9%). En el análisis de prevalencia bajo el primer escenario el 33.9% presentaban valores de colesterol superiores a 190 mg/dL. En los hombres, la prevalencia fue 34% mientras que en las mujeres 33.9%, ($p < 0.001$). Mientras que realizando el mismo análisis de acuerdo con el segundo escenario, el 63.4% presentaban valores superiores a 190 mg/dL. En los varones la prevalencia fue 59.7% frente a 66.1% en las mujeres, ($p < 0.001$). La prevalencia en los distintos quinquenios y por sexo se muestra en las figuras 15 y 16.

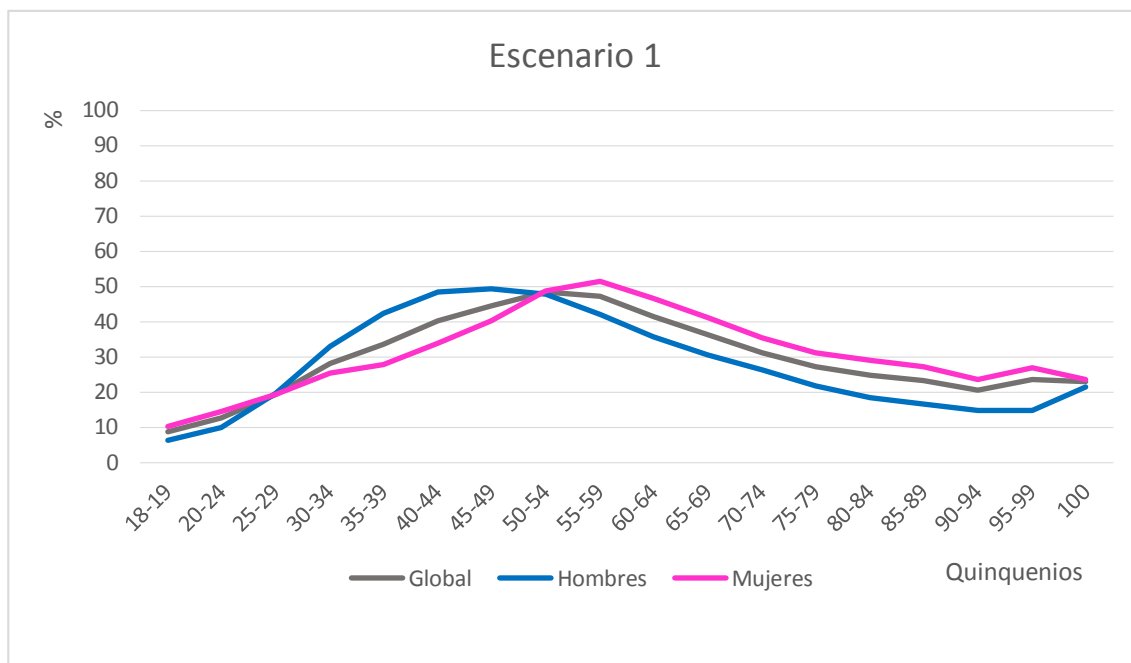


Figura 15.- Prevalencia de niveles elevados de colesterol total en los distintos quinquenios y en función del género.

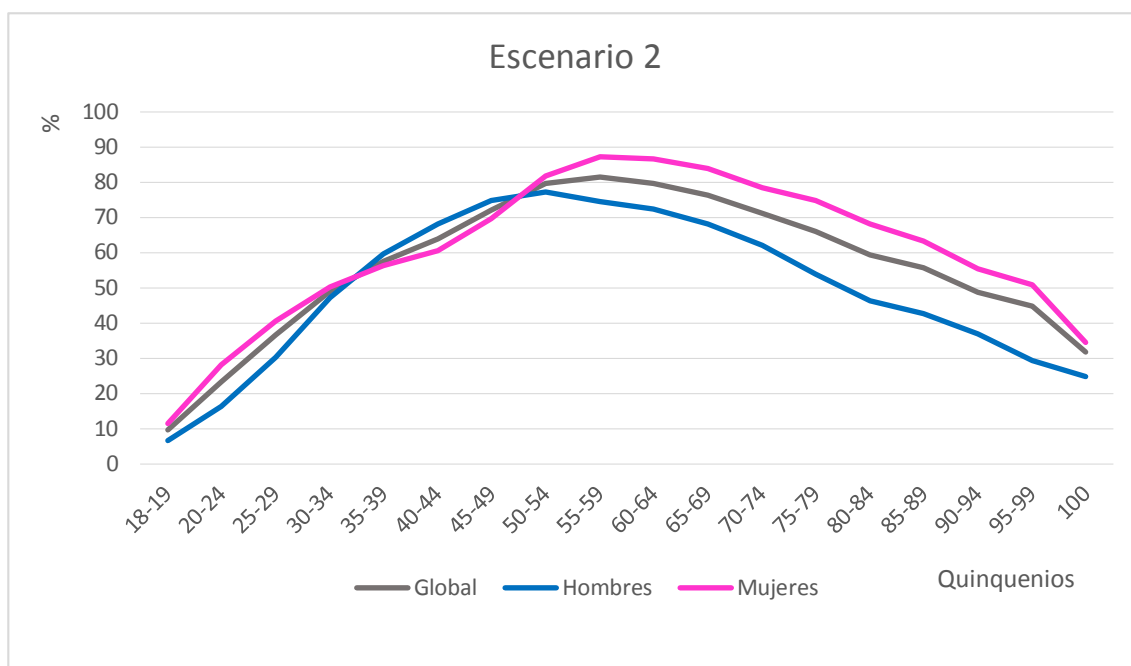


Figura 16.- Prevalencia de niveles elevados de colesterol en los distintos quinquennios global y en función del género.

La curva de prevalencia en función de los quinquennios muestra en ambos escenarios un incremento de la prevalencia hasta los 60-64 años con un descenso posterior.

b) Prevalencia de colesterol HDL bajo.

Se realizó el análisis de la prevalencia sobre un total de 249.566 controles de HDL-colesterol pertenecientes a 89.256 pacientes (91.6%). La prevalencia global de HDL-colesterol bajo, cuando realizamos un análisis de acuerdo con el primer escenario, incluyendo en el caso de varios controles analíticos aquella con mejores cifras de HDL-colesterol, fue 11.2%; siendo para los hombres 13.8% mientras que las mujeres presentaron una prevalencia de 9.2%, ($p < 0.001$). Mientras que si la prevalencia era calculada en el segundo escenario, incluyendo aquella analítica con niveles más bajos de HDL-colesterol, la prevalencia global se situó en el 23.9%; siendo en hombres 26.8% versus 21.7% en mujeres, ($p < 0.001$).

La prevalencia de colesterol-HDL bajo en los dos escenarios en función de los quinquennios y del género se muestran en las figuras 17 y 18.

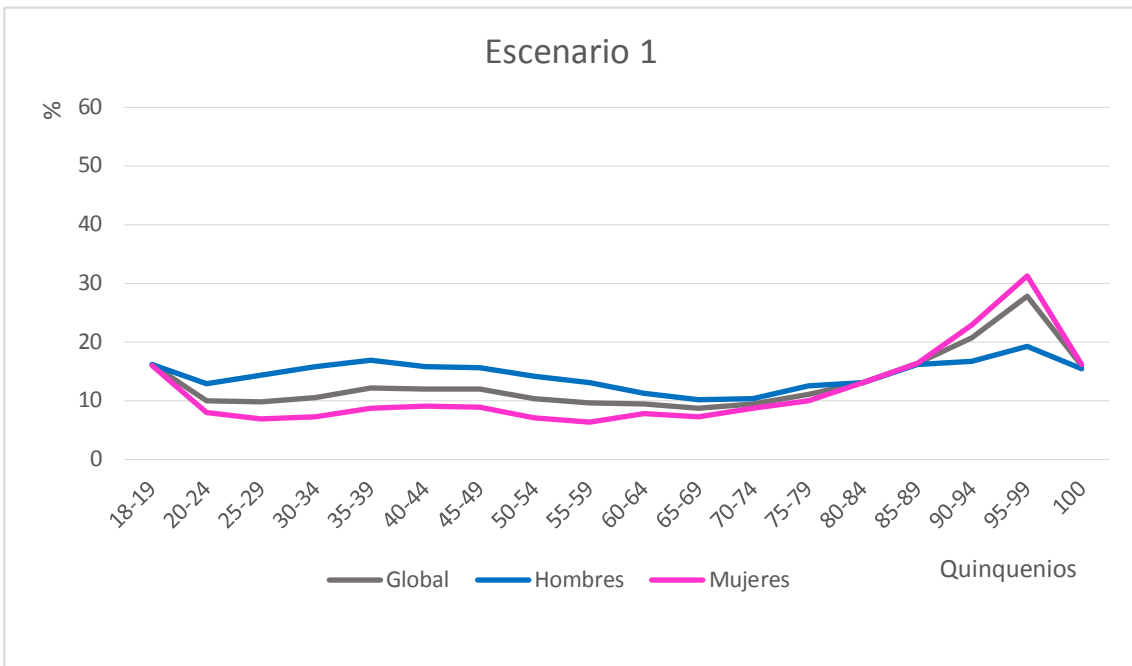


Figura 17.- Prevalencia de niveles de HDL-bajo en los diferentes quinquenios a nivel global y en función del género.

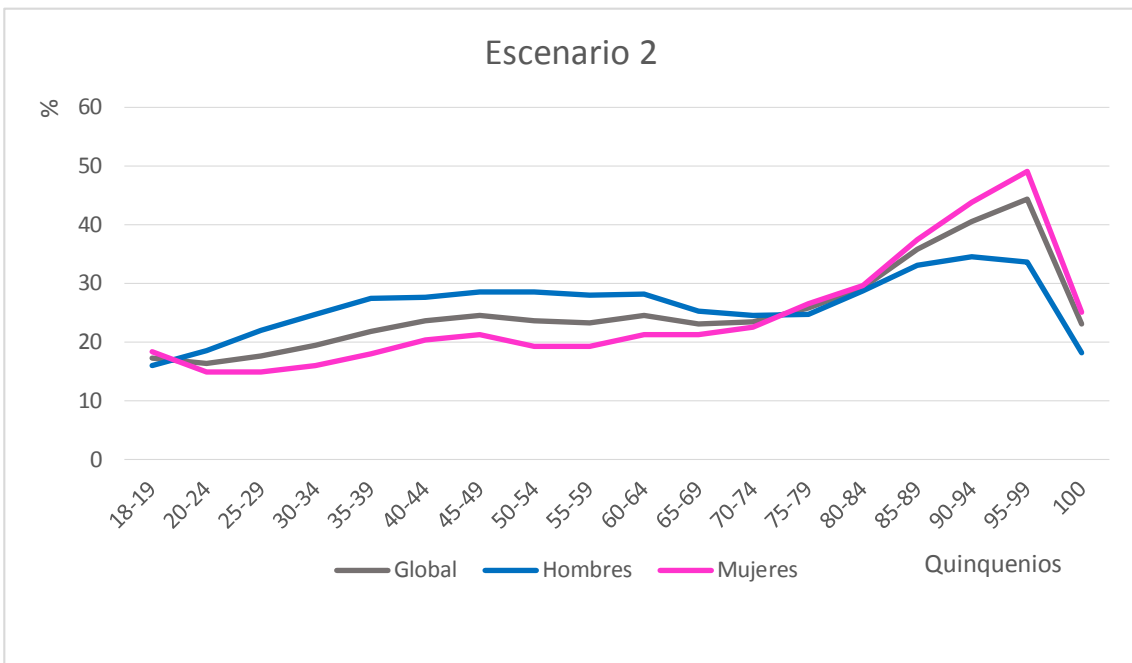


Figura 18.- Prevalencia de niveles de HDL-bajo en los distintos quinquenios, a nivel global y en función del género.

Se observa como la prevalencia de niveles de HDL-colesterol bajos se mantiene estable hasta los 75 años tanto para hombres como para mujeres, siendo superior en hombres.

c) Prevalencia de colesterol LDL elevado.

Se consideró que un paciente presentaba niveles elevados de LDL-colesterol cuando estos fueron superiores a 115 mg/dL.

Disponían de niveles bioquímicos de LDL-colesterol 247.446 analíticas pertenecientes a 88.979 pacientes (91.3%).

Para calcular la prevalencia de niveles elevados de LDL-colesterol se realizaron dos estudios de prevalencia de acuerdo a los dos escenarios descritos, el primero más conservador incluyó en el caso de varios controles analíticos aquel con cifras más bajas de LDL-colesterol y un segundo que incluía el control con los niveles más elevados.

La prevalencia en el primer escenario fue 31.7%; en los hombres 35.4% frente a 28.9% en las mujeres, ($p < 0.001$). En el segundo escenario, la prevalencia fue 59.1%; siendo en hombres 59.7% frente a 58.6% en las mujeres, ($p < 0.001$).

La prevalencia en los diferentes quinquenios a nivel global y en función del género para los dos escenarios realizados se muestra en las figuras 19 y 20.

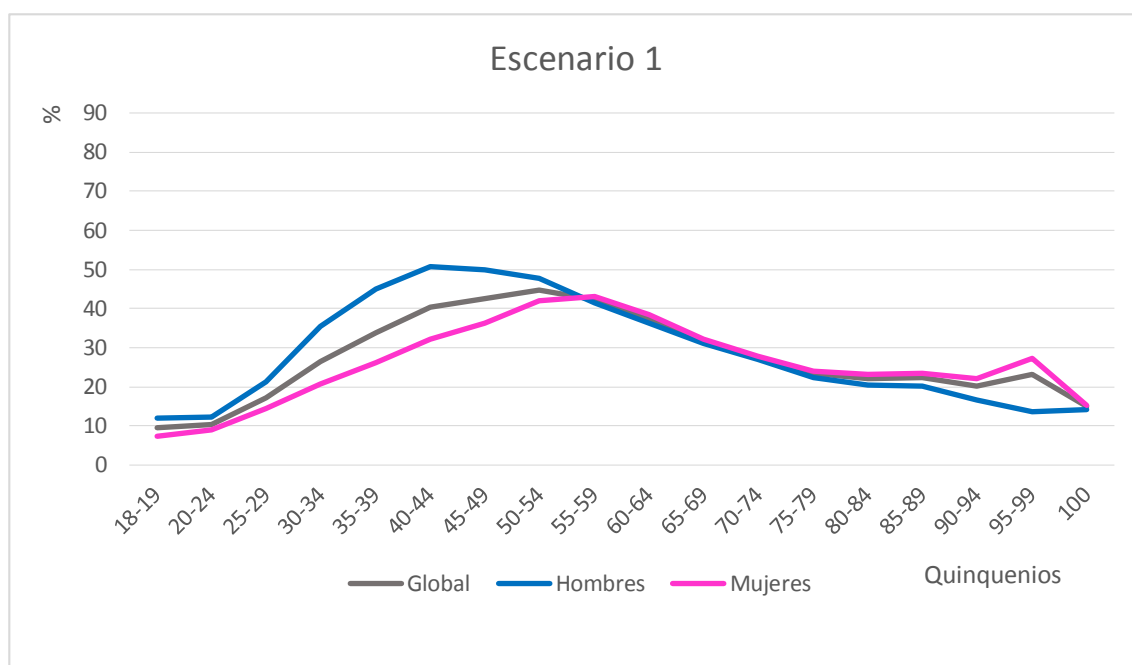


Figura 19.- Prevalencia de LDL-colesterol elevado en los diferentes quinquenios a nivel global y en función del género.

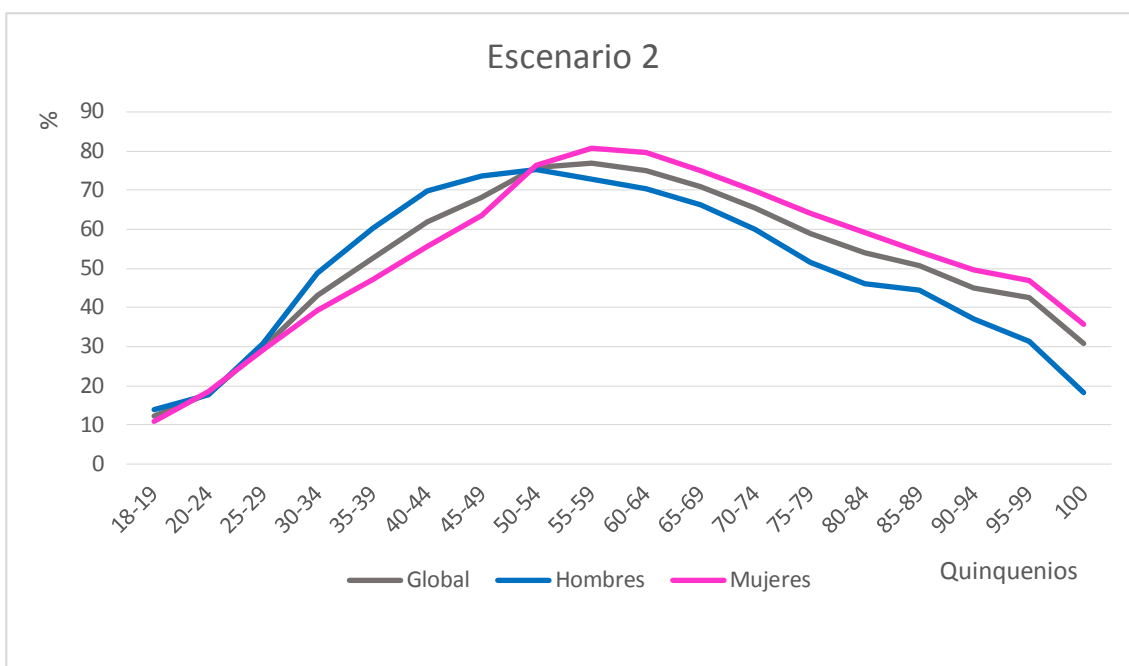


Figura 20.- Prevalencia de niveles de LDL-colesterol elevado en los diferentes quinquennios a nivel global y en función del género.

La prevalencia de LDL-colesterol elevado muestra un aumento progresivo con la edad hasta los 55-59 años en los dos escenarios y tanto para hombres como mujeres, sufriendo posteriormente un descenso.

d) Prevalencia de triglicéridos elevados.

Se consideraron niveles de triglicéridos elevados cuando estos fueron superiores a 150 mg/dL.

Disponían de niveles séricos de triglicéridos 295.088 analíticas pertenecientes a 96.346 pacientes (98.8%).

Para el análisis de la prevalencia de hipertrigliceridemia se consideraron dos escenarios, el primero más benévolo, que incluyó en caso de varias analíticas procedentes de un mismo paciente aquella con niveles más bajos de triglicéridos y otro escenario más agresivo que incluyó la analítica con niveles más elevados.

La prevalencia de hipertrigliceridemia en el primer escenario fue 9.9%; siendo en hombres 14.8% frente a 6.3% en mujeres, ($p < 0.001$). En el segundo escenario, la prevalencia fue 27.5%; para los hombres 33.8% frente a 22.7% en las mujeres, ($p < 0.001$).

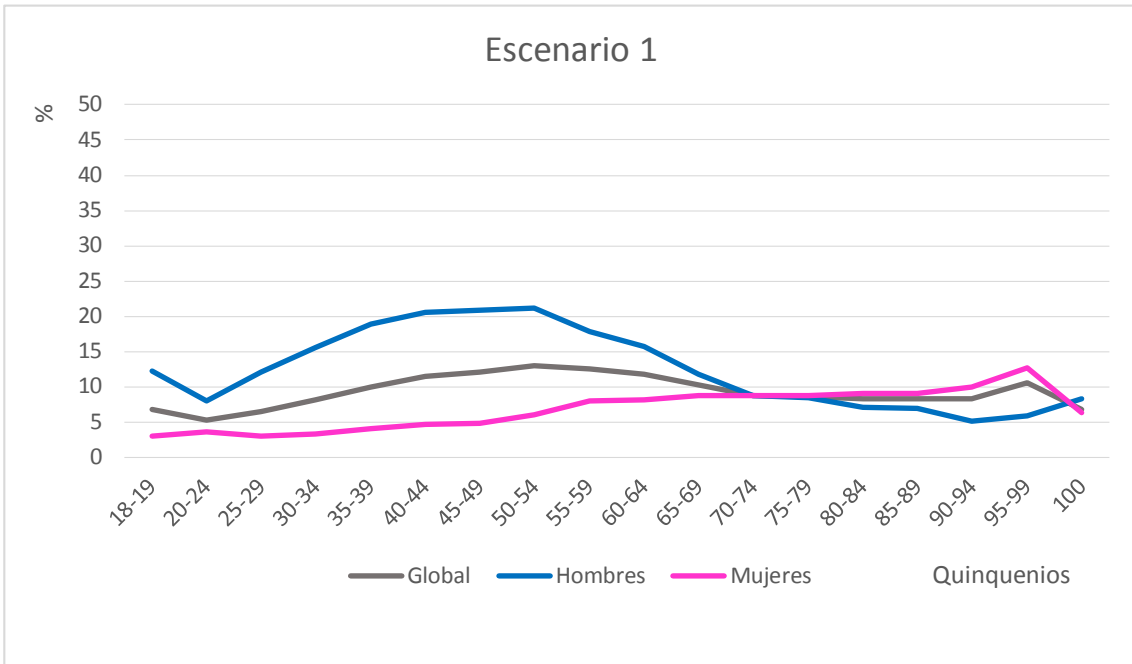


Figura 21.- Prevalencia de hipertrigliceridemia en los distintos quinquenios a nivel global y en función del género.

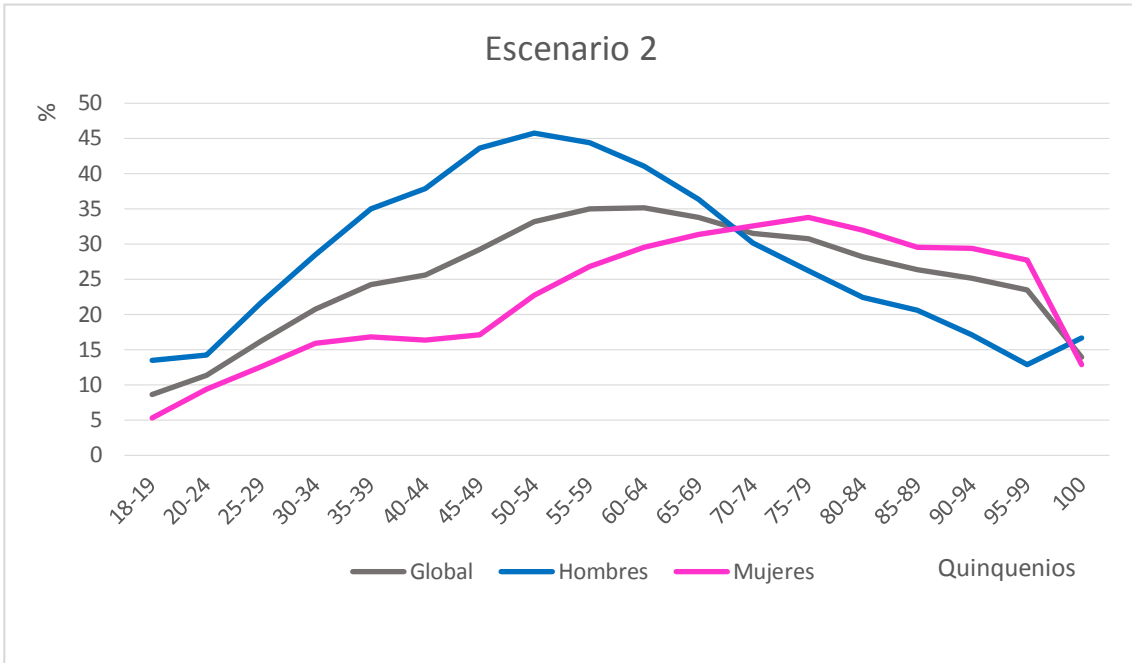


Figura 22.- Prevalencia de hipertrigliceridemia en los distintos quinquenios a nivel global y en función del género.

La prevalencia de hipertrigliceridemia se incrementa con la edad hasta los 50-55 años aunque en el primer escenario este incremento es muy discreto. Hasta los 70-74 años, la prevalencia es superior en los hombres para cualquier quinquenio pero a partir de esta edad las curvas se cruzan, pasando a ser mayor en las mujeres respecto a los hombres. (Figuras 21 y 22).

e) Prevalencia de dislipemia.

Para determinar si un paciente presentaba dislipemia, se consideró la presencia alterada de cualquiera de los valores del perfil lipídico analizados. Cuando un control bioquímico carecía de algún dato del perfil lipídico, sólo se valoró si mostraba alguna alteración en algún parámetro. Así, se incluyeron en el análisis 271.809 analíticas (89.3%) correspondientes a 92.615 pacientes (95%).

En el análisis bajo el primer escenario, más conservador, la prevalencia de dislipemia fue del 53.4%, mientras que en el análisis de acuerdo con el segundo escenario, más agresivo, la prevalencia de dislipemia ascendió al 79.1%. En varones, la prevalencia fue del 56.6% frente al 51% en la mujeres, ($p < 0.001$) en el primer escenario; mientras en el segundo escenario, fue del 79% en varones frente al 79.2% en mujeres ($p = NS$). En cuanto a la prevalencia por quinquenios, se muestran en las figuras 23 y 24.

Las curvas de prevalencia en función de los quinquenios son diferentes en los dos escenarios establecidos. Si en ambos escenarios se observa un incremento, en el primer escenario es hasta los 50-54 años mientras que en el segundo no se alcanza hasta los 60-64 años. En el primer escenario existe un descenso posterior hasta estabilizarse hacia los 75 años; mientras que en el segundo escenario, hay un descenso más suave y mantenido hasta los 99 años. La prevalencia en los quinquenios iniciales es superior en hombres que en mujeres, mientras que posteriormente las mujeres sobrepasan a los hombres, entre los 50 y los 55 años.

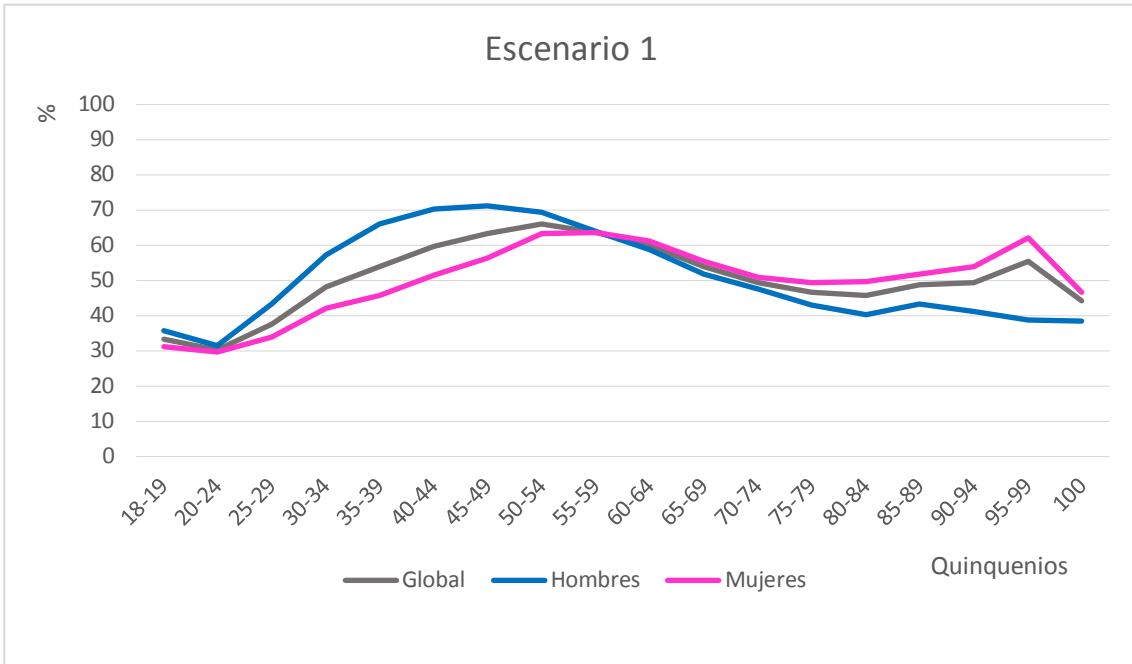


Figura 23.- Prevalencia de dislipemia global y por género en los diferentes quinquenios.

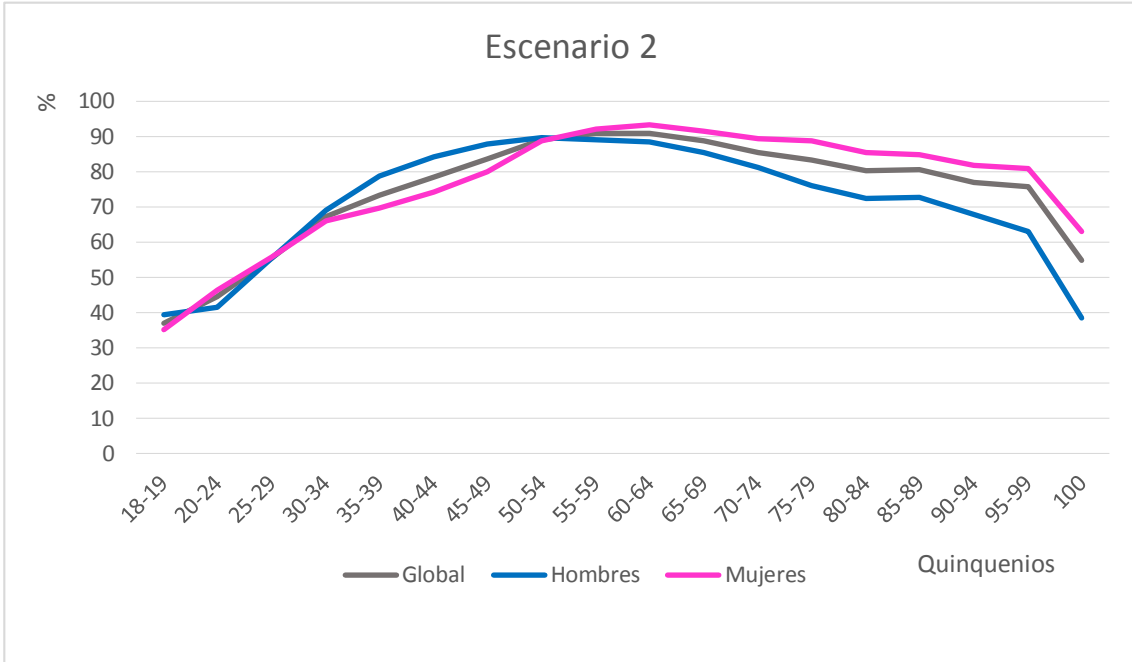


Figura 24.- Prevalencia de dislipemia global y por género en los diferentes quinquenios.

RESUMEN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ANALIZADOS.-

En nuestra población los factores de riesgo no modificables analizados (edad aumentada y género masculino) están disponibles en el 100% de los pacientes incluidos en el estudio. En cuanto a los factores de riesgo modificables analizados, el porcentaje de analíticas con datos válidos oscilaba desde un 81.3% para el LDL-c al 96.9% para el colesterol total y los triglicéridos. En cuanto al porcentaje de pacientes representados oscilaba entre el 91.3% para el LDL-c y el 98.9% para el colesterol total. En la Tabla 4 se muestra un resumen de los datos más relevantes de los distintos FRCV analizados.

FRCV	Analíticas (n,%)	Pacientes (n,%)	Prevalencia global	Prevalencia (hombres)	Prevalencia (mujeres)
Género masculino	304.523 100%	97.470 100%	42.8%	100%	0%
Edad aumentada	304.523 100%	97.740 100%	37.8%	46.8%	31.1%
Glucemia basal alterada	280.078 92%	94.788 97.2%	11.4% 21.3%	14.5% 24.5%	9.1% 18.8%
Dislipemia	271.809 89.3%	92.615 95%	53.4% 79.1%	56.6% 79%	51% 79.2%
Colesterol total	295.147 96.9%	96.353 98.9%	33.9% 63.4%	34% 59.7%	33.9% 66.1%
HDL-colesterol	249.566 82%	89.256 91.6%	11.2% 23.9%	13.8% 26.8%	9.2% 21.7%
LDL-colesterol	247.446 81.3%	88.979 91.3%	31.7% 59.1%	35.8% 59.7%	28.9% 58.6%
Triglicéridos	295.088 96.9%	96.346 98.8%	9.9% 27.5%	14.8% 33.8%	6.3% 22.7%

Tabla 4.- Resumen de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular analizados.

Las prevalencias muestran los valores obtenidos en los dos escenarios descritos. FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

EVOLUCIÓN INTERANUAL DE LOS NIVELES MEDIOS DE GLUCEMIA Y PERFIL LIPÍDICO.-

Con los datos disponibles a lo largo de cinco años podemos ver la evolución de los valores medios de glucemia y del perfil lipídico en el conjunto de bioquímicas realizadas en Atención Primaria en este periodo, tal y como se muestra en la tabla 5. A lo largo del quinquenio analizado vemos como en los controles bioquímicos de nuestra población los niveles medios de glucemia se mantienen estables mientras que existe una mejoría de los parámetros lipídicos con un descenso de los valores medios de colesterol total del 6.2%, del 11.5% para los niveles medios de LDL-c y del 3.8% en los niveles medios de triglicéridos, con un aumento del 5.7% en los niveles medios de HDL-c. Los mayores descensos interanuales medios de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos se presentan a partir de 2012.

	Glucemia (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
2010	97±26.6	198.3±38.9	54.6±14.8	121.5±33.4	114.8±75.9
2011	99.2±27	196.4±39.1	56.7±15.3	117.9±33.4	113.5±78.2
2012	98.8±28.1	194.4±38.4	57.3±15.3	115±33.4	114.3±75.9
2013	100±33.1	190.8±38.6	58.6±15.7	111.1±33.4	112.6±78.3
2014	98±26.6	186.1±37.4	57.7±16	107.5±32.3	110.4±82.3
Δ2010-14	1	-12.2	3.1	-14	-4.4

Tabla 5.- Valores medios de glucemia y perfil lipídico en el total de análisis bioquímicos de cada año y la variación entre el primer y último años.

HDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

SÍNDROME METABÓLICO BIOQUÍMICO.-

El síndrome metabólico se considera una entidad patológica debida a la convergencia de varios FRCV en un paciente, contribuyendo a incrementar el RCV en mayor cuantía que la suma de los factores individuales. Existen varias definiciones caracterizadas por los criterios para su diagnóstico. Todas ellas contemplan cinco criterios, tres bioquímicos (GBA, HDL-colesterol bajo y triglicéridos elevados) junto con cifras de presión arterial >130/85 mmHg y obesidad abdominal. En la mayoría de las definiciones, la presencia de tres criterios es diagnóstico del mismo. Por tanto, se podría definir la presencia del síndrome metabólico a partir de un control bioquímico.

En nuestros controles bioquímicos, la prevalencia de criterios bioquímicos de síndrome metabólico fue: un criterio 31.6%, dos criterios 11.9% y tres criterios 4.3%.

Si identificamos pacientes y calculamos la prevalencia del número de criterios bioquímicos del síndrome metabólico en los dos escenarios. En el primer escenario, el porcentaje de pacientes con uno, dos y tres criterios serían 25.2%, 7.2% y 1.8%, respectivamente. Mientras que en el segundo escenario, los porcentajes serían 33.7%, 15.5% y 6.4%, respectivamente. En ambos escenarios, los hombres muestran una mayor prevalencia de criterios bioquímicos del síndrome metabólico, $p < 0.001$. (Tabla 6).

Número de Criterios	Primer escenario		Segundo escenario	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
0	56.8%	72.6%	36.2%	50.6%
1	30.8%	20.9%	36.5%	31.6%
2	10%	5.1%	19.4%	12.6%
3	2.4%	1.4%	7.9%	5.2%

Tabla 6.- Presencia de criterios bioquímicos del síndrome metabólico en los dos escenarios en función del género.

DIABETES MELLITUS.-

Se definió la presencia de diabetes mellitus cuando en el control bioquímico, la glucemia en ayunas era ≥ 126 mg/dL.

Como reflejamos al analizar la GBA, el 92% de las analíticas disponían de glucemia basal.

Igual que realizamos para la determinación de la prevalencia de GBA, se realizaron dos análisis de prevalencia cuando un mismo paciente tenía dos o más controles de glucemia.

Así, en el primer escenario la prevalencia de diabetes mellitus se situó en el 4.5% y ascendía hasta el 11.5% de los usuarios con el segundo escenario. En función del género, la prevalencia de diabetes mellitus en hombres según los dos escenarios realizados fue del 5.7% y del 13.6%, mientras que para las mujeres, la prevalencia fue del 3.5% y del 10%, respectivamente. La prevalencia de diabetes mellitus en hombres fue superior a la de las mujeres en ambos escenarios, ($p < 0.001$).

Al igual que sucedía con la prevalencia de GBA, la prevalencia de diabetes mellitus se incrementa con la edad desde etapas tan tempranas como los 30-34 años. El incremento es constante tanto en hombres como en mujeres. La mayor prevalencia en los hombres se establece entre los 75 y los 84 años, dependiendo del escenario analizado; mientras que en las mujeres la mayor prevalencia se alcanza entre los 80 y los 84 años en ambos escenarios. Si bien se puede apreciar tanto para hombres como para mujeres una meseta, que en los varones se encuentra entre los 60 y los 84 años y en las mujeres comienza a los 75 años, más plana en el primer escenario que en el segundo. A partir de los 85 años se aprecia un descenso en la prevalencia en los dos escenarios y tanto para hombres como para mujeres.

La distribución por género y quinquenios para las dos valoraciones se muestra en las figuras 25 y 26.

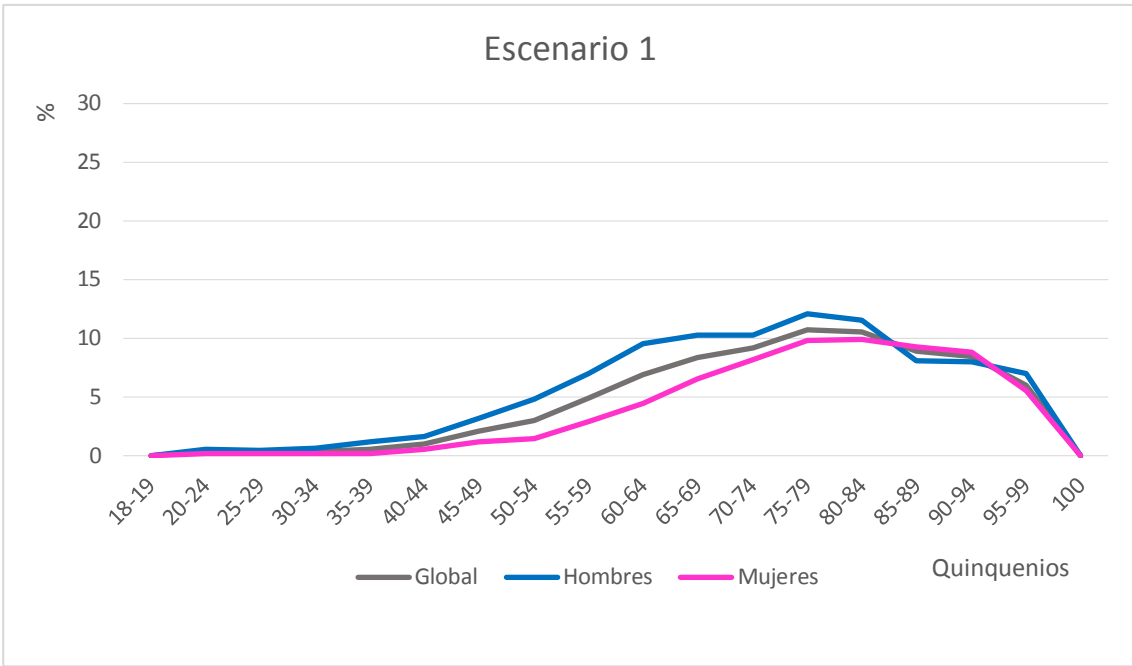


Figura 25.- Prevalencia de diabetes mellitus en función del género y distribuida por quinquenios, de acuerdo con el análisis basado en las glucemias más bajas.

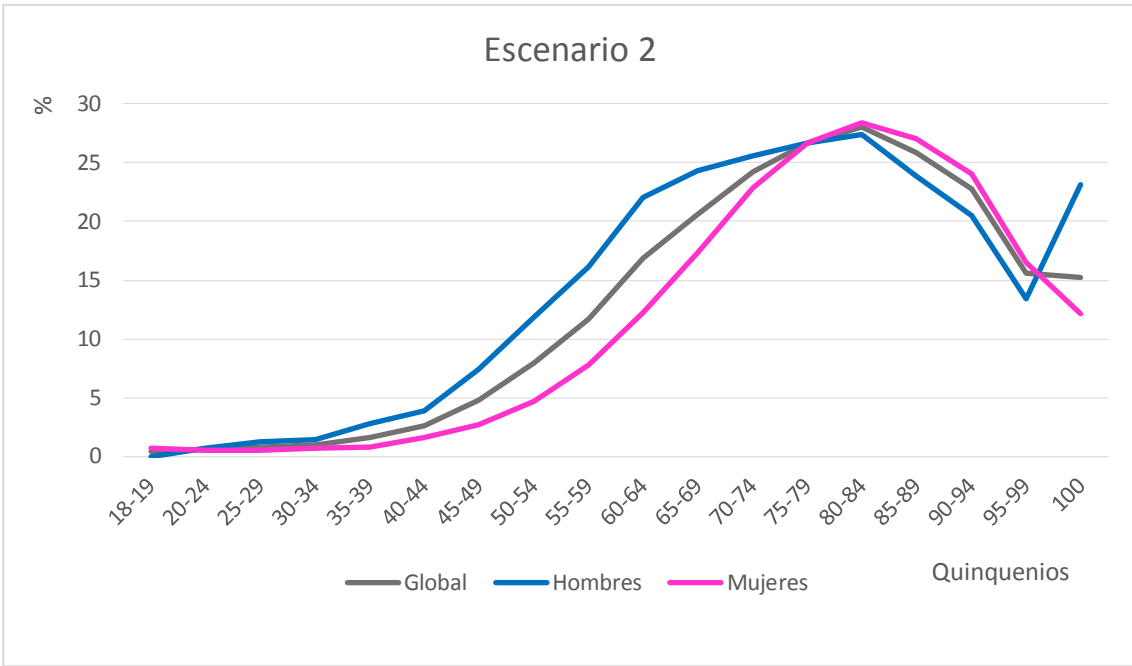


Figura 26.- Prevalencia de diabetes mellitus en función del género y distribuida por quinquenios, de acuerdo con el análisis basado en las glucemias más elevadas.

LESIÓN DE ÓRGANO DIANA Y ENFERMEDAD CLÍNICA ASOCIADA RENALES.-

Para el diagnóstico de lesión de órgano diana o la presencia de enfermedad clínica asociada en los controles bioquímicos solicitados desde Atención Primaria utilizamos los criterios referidos a la afectación renal que están basados en la reducción de la función renal y/o la presencia de una excreción urinaria de albúmina elevada. Para la valoración de la función renal, se utilizaron las ecuaciones que estiman el FG, mientras que para la valoración de la excreción urinaria de albúmina se tuvo en cuenta cualquier medición tanto de albuminuria como de proteinuria.

1- FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO DISMINUIDO.-

Para el cálculo del FG estimado utilizamos tanto la ecuación derivada del estudio “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) en su versión para laboratorios que utilizan para la determinación de la concentración de la creatinina sérica métodos con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica, MDRD-IDMS, y la ecuación CKD-EPI, ambas desarrolladas por el mismo grupo de investigación y que requieren para su cálculo de la edad, el género, la raza y la creatinina sérica. No calculamos la ecuación Cockcroft-Gault porque para su cálculo requiere el peso del paciente, dato no disponible por la naturaleza de nuestro trabajo.

Para las ecuaciones de estimación del FG se asumió que todos los controles analíticos pertenecían a usuarios de raza distinta de la afroamericana. Esto induce un error en el cálculo de la ecuación. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, a uno de enero de 2015, la población extranjera total en España suponía un 9.6% y en la provincia de Cáceres había censados 19.357 extranjeros (4.7% de la población). La distribución de extranjeros en Cáceres por procedencia era: Europa 36.5%, África 32.2%, América del Sur 20%, América Central 5.6%, Asia 4.1%, América del Norte 1.6% y Oceanía 0.1%. Del total de extranjeros africanos, el 95.9% procedían de la zona del Magreb (425). Si consideráramos como raza afro-americana todos los procedentes de América del Norte y Central, y África subsahariana supondrían el 0.4% de la población total de la provincia de Cáceres. De ahí, que la presencia de pacientes de raza afro-americana en nuestra muestra pueda considerarse testimonial.

Se realizaron para cada una de las ecuaciones dos análisis de prevalencia de acuerdo con los escenarios especificados en el caso de que un mismo usuario tuviera dos o más analíticas realizadas.

Todas las analíticas disponían de los datos necesarios para la estimación del FG de acuerdo a las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI.

1.1. MDRD-IDMS.

La media del FG estimado del total de analíticas dentro del estudio fue 82.7 ± 22.4 mL/min/1.73m². La mediana fue 81.9 mL/min/1.73m² (rango intercuartílico 69.9-94.7).

En las figuras 27 y 28 se muestra la relación entre el FG estimado según la ecuación MDRD-IDMS y la edad, en función del género, en los dos escenarios fijados. En la recta de regresión se objetiva un descenso paulatino del FG sin alcanzar el punto de corte de 60 mL/min/1.73m² en el primer escenario, mientras que en el segundo escenario el cruce para el global de los pacientes se produce a los 86 años, en las mujeres a los 82 años y en los hombres a los 93 años.

En el primer escenario, la prevalencia de FG estimado <60 mL/min/1.73m² fue 6.5%, 5.6% para hombres y 7.1% para mujeres, ($p < 0.001$). La distribución de los pacientes en función del estadio de FG de acuerdo con la clasificación KDIGO para la enfermedad renal crónica se muestra en la figura 29. En las figuras 30, 31 y 32 se muestran la prevalencia de los distintos estadios de FG en cada uno de los quinquenios a nivel global y separada por géneros.

En un segundo escenario, que recogía en el caso de varios controles analíticos a un mismo paciente, aquel con FG estimado más bajo, la prevalencia de FG <60 mL/min/1.73m² se situó en 14.6%, 12% para los hombres y 16.6% para las mujeres, ($p < 0.001$). La prevalencia de los distintos estadios de FG se muestra en las figuras 33-36.

La prevalencia de ERC estadio 3a o superior con la ecuación MDRD-IDMS es mayor en mujeres que en hombres.

La distribución por estadios de FG de acuerdo con las guías KDIGO de enfermedad renal crónica obtenida con la ecuación MDRD-IDMS comparada con la obtenida con la ecuación CKD-EPI se muestra en la tabla 7.

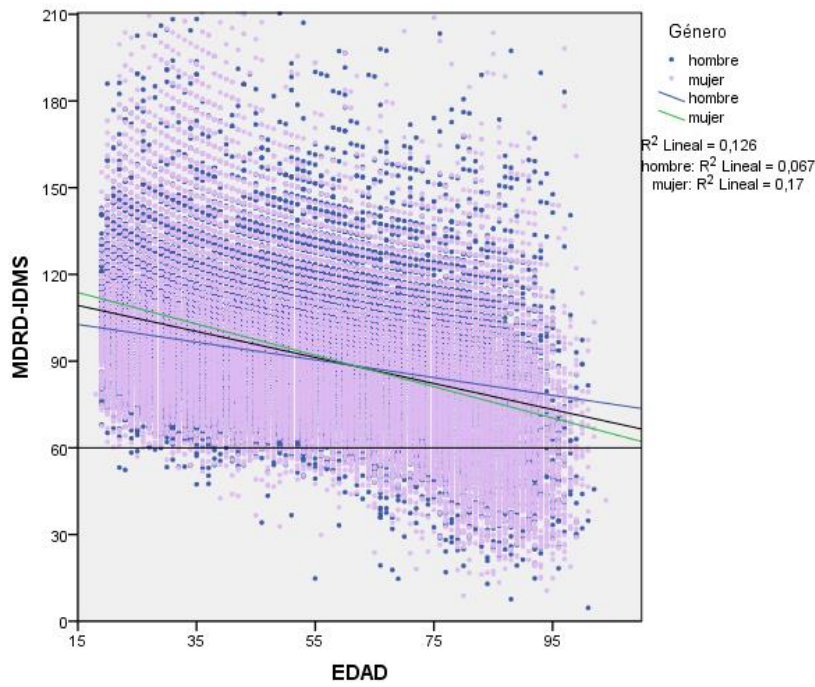


Figura 27.- Relación entre el filtrado glomerular estimado mediante MDRD-IDMS y la edad, en función del género en el primer escenario.

Línea horizontal situada en el punto de corte de 60 mL/min/1.73m². Rectas de regresión global y por género.

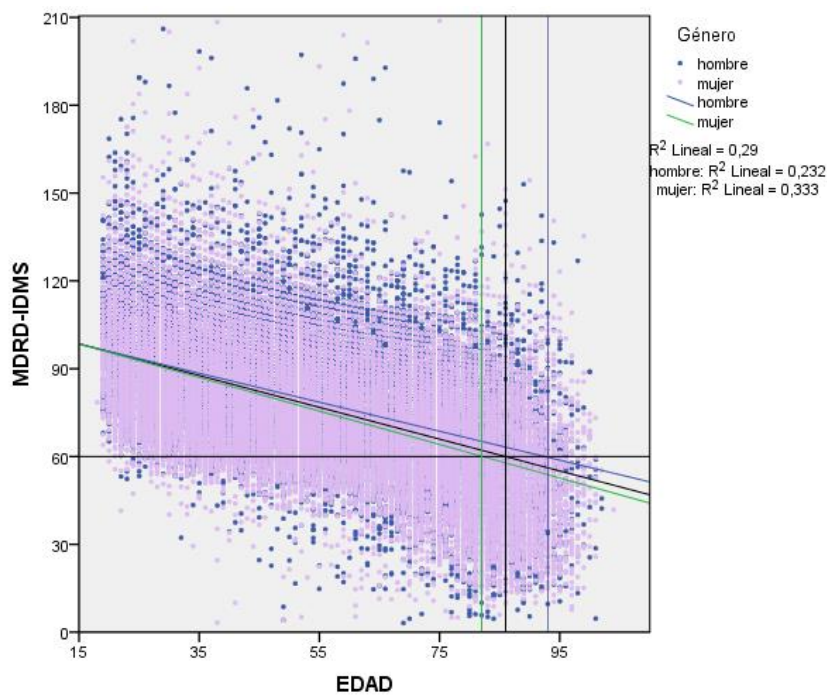


Figura 28.- Relación entre el filtrado glomerular estimado mediante MDRD-IDMS y la edad, en función del género en el segundo escenario.

Línea horizontal situada en el punto de corte de 60 mL/min/1.73m². Rectas de regresión global y por género.

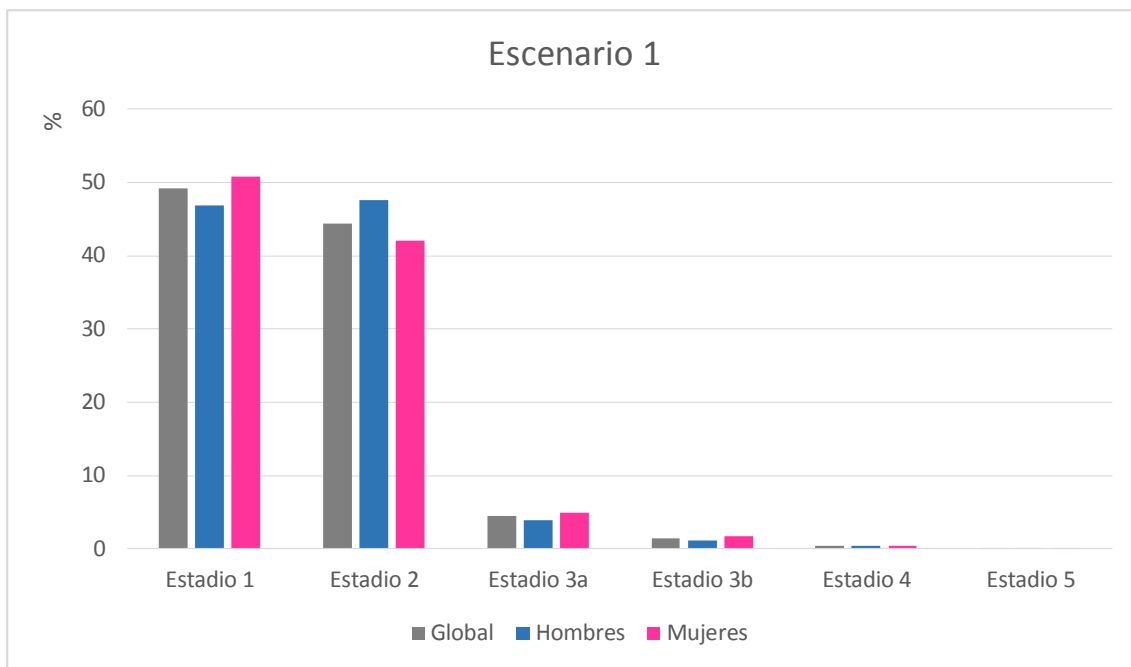


Figura 29.- Distribución de pacientes en función del filtrado glomerular estimado por MDRD-IDMS global y por género, de acuerdo con el análisis más benévolo.

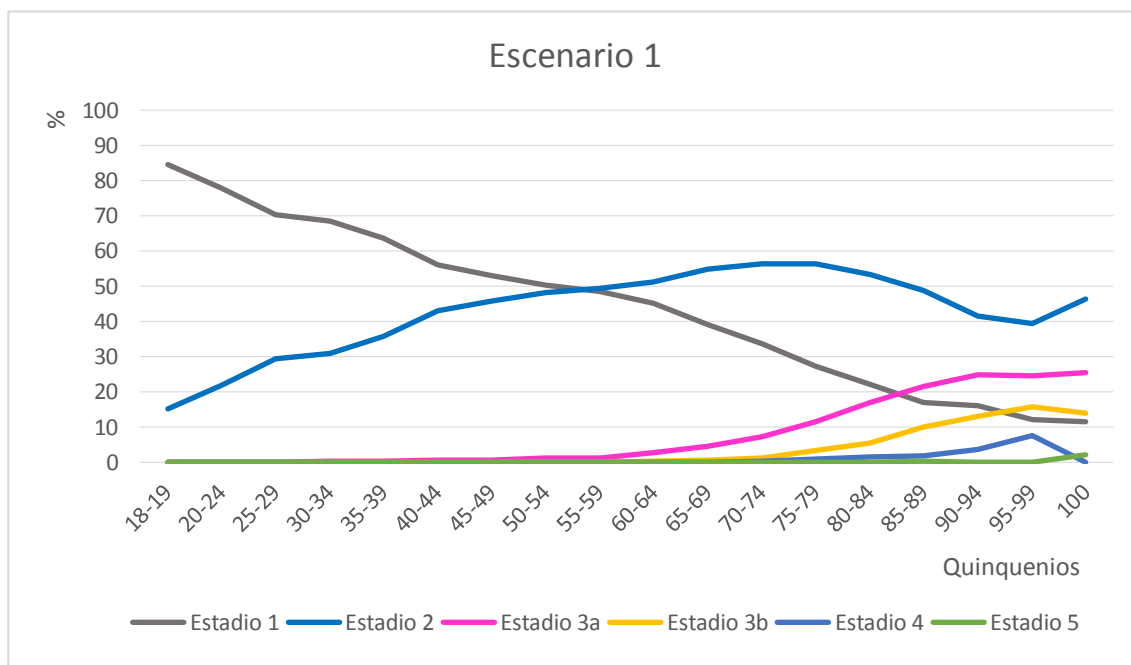


Figura 30.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios.

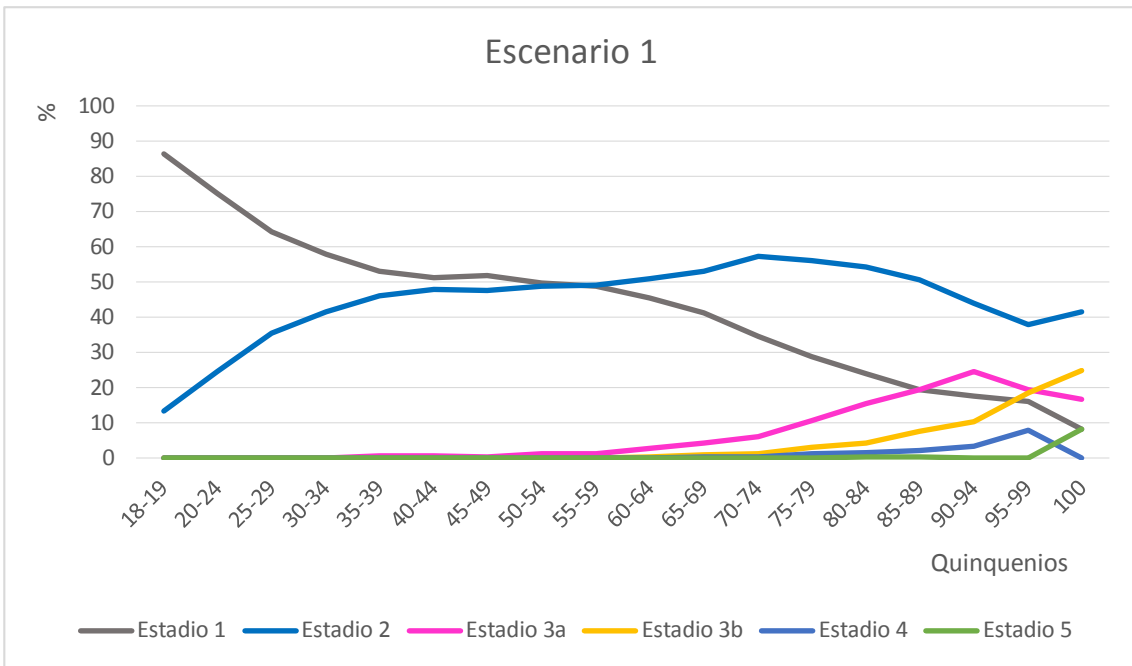


Figura 31.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en hombres.

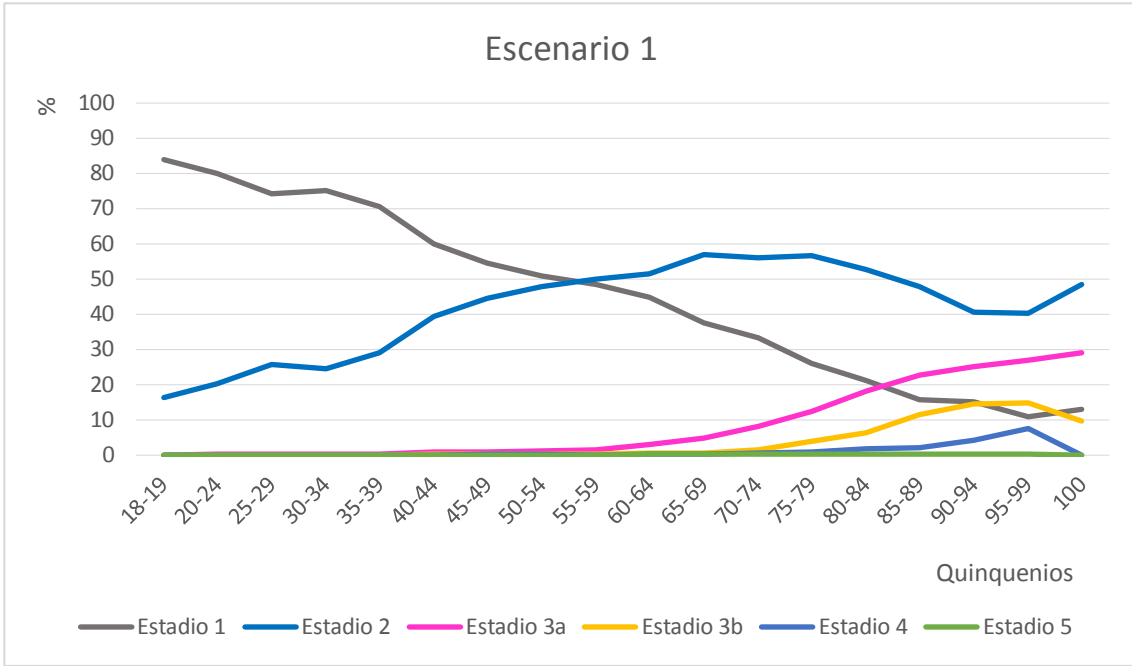


Figura 32.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en mujeres.

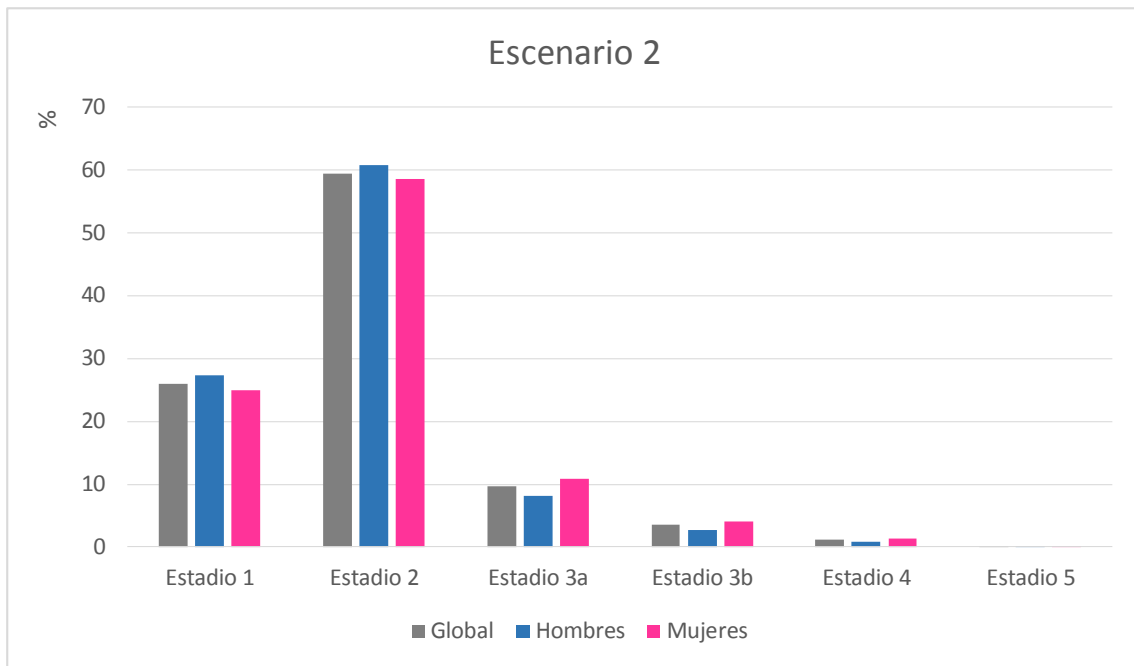


Figura 33.- Distribución de pacientes en función del filtrado glomerular estimado por MDRD-IDMS global y por género, de acuerdo con el peor escenario.

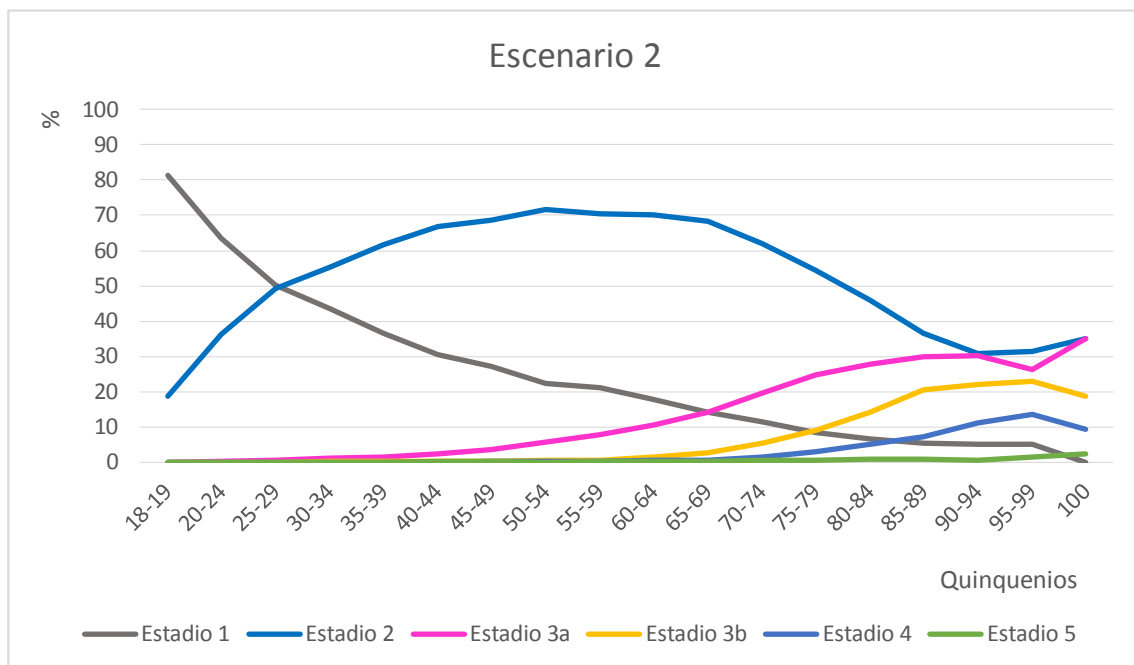


Figura 34.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios.

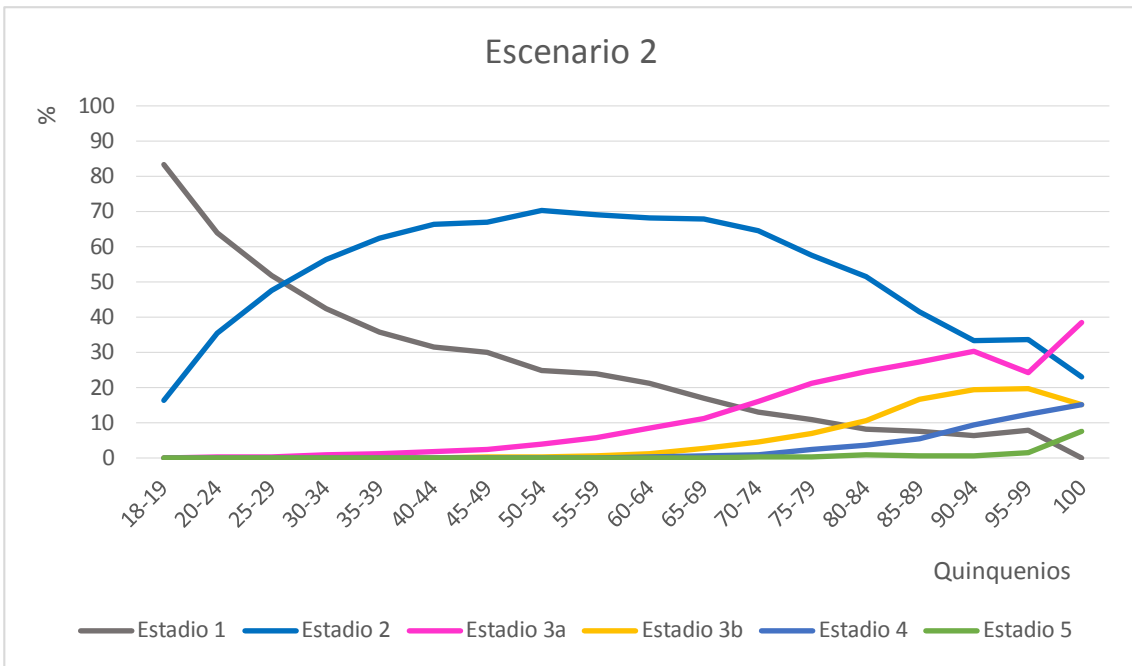


Figura 35.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en hombres.

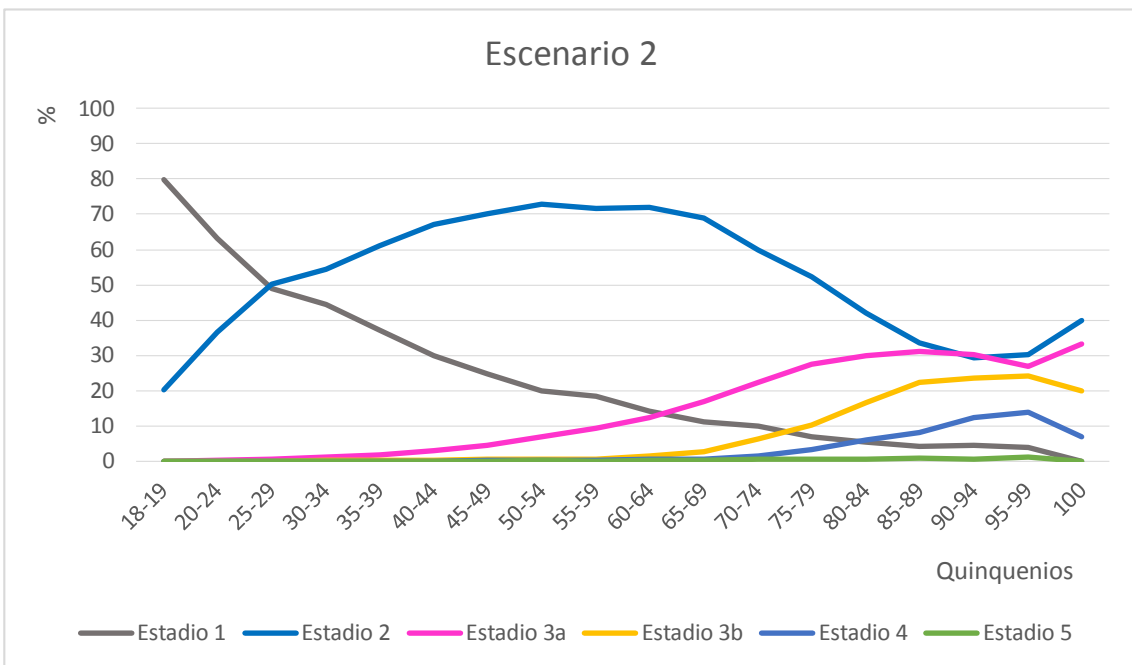


Figura 36.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en mujeres.

1.2. CKD-EPI.

La media del FG estimado del total de analíticas dentro del estudio fue 86.7 ± 21.2 mL/min/1.73m². La mediana fue 88.5 mL/min/1.73m² (rango intercuartílico 74.3-101.2).

Para calcular la prevalencia de FG estimado inferior a 60 mL/min/1.73m² se establecieron dos escenarios. El primer escenario utilizaba en el caso de que un mismo paciente tuviera de dos o más analíticas aquella con FG estimado más elevado, y el segundo escenario utilizaba para el cálculo de la prevalencia el FG más bajo.

En las figuras 37 y 38 se muestra la relación entre el FG estimado según la ecuación CKD-EPI y la edad, en función del género en los dos escenarios fijados, para el mejor y el peor control analítico. Se muestra la recta de regresión donde se objetiva un descenso paulatino del FG, alcanzando el punto de corte de 60 mL/min/1.73m² en el primer escenario con edades superiores a los 95 años (100 para el global, 98 para mujeres y 105 en hombres) y en el segundo escenario el cruce para el global de las analíticas se produce a los 83 años, en las mujeres a los 82 años y en los hombres a los 87 años.

En este primer escenario la prevalencia fue 6.3%, 5.8% para hombres y 6.8% para mujeres, ($p < 0.001$). La distribución de los pacientes en función del FG de acuerdo con la clasificación KDIGO para la enfermedad renal crónica se muestra en la figura 39. En la figura 40 se muestra la prevalencia de los distintos estadios de FG estimado en los cada uno de los quinquenios. En las figuras 41 y 42 se muestra la evolución de la prevalencia de los distintos estadios de FG a lo largo de los distintos quinquenios para hombres y para mujeres.

En un segundo escenario, que recogía en el caso de varios controles analíticos a un mismo paciente, aquel con FG estimado más bajo, la prevalencia de FG estimado inferior a 60 mL/min/1.73m² se situó en 13.1%, 11.5% para los hombres y 14.2% para las mujeres, ($p < 0.001$). La prevalencia de los distintos estadios de FG se muestra en las figuras 43-46.

La distribución por estadios de FG de acuerdo con las guías KDIGO de enfermedad renal crónica comparada con la obtenida por MDRD-IDMS se muestra en la tabla 7

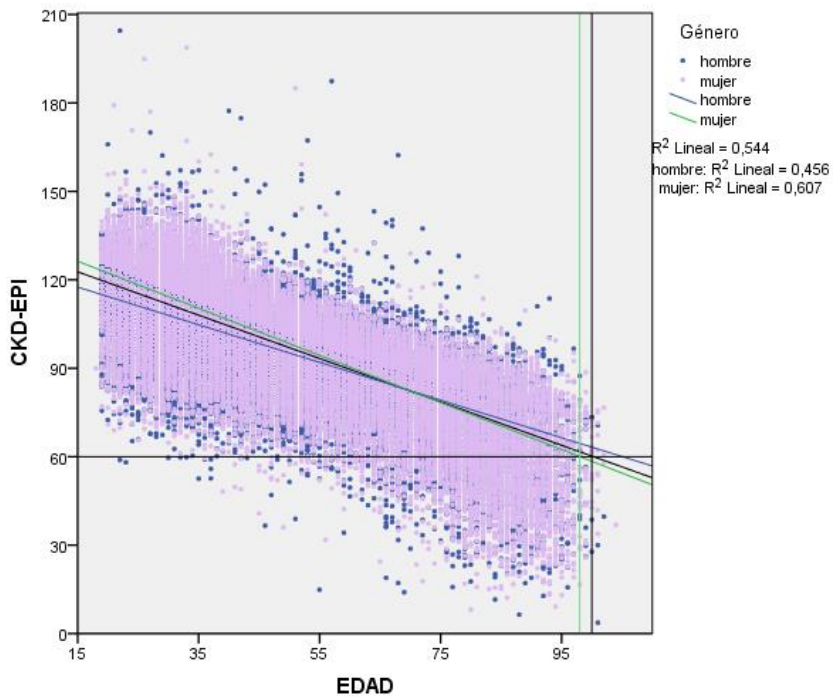


Figura 37.- Relación entre el filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI y la edad en función del género en el primer escenario.

Línea horizontal situada en el punto de corte de 60 mL/min/1.73m². Rectas de regresión global y por género.

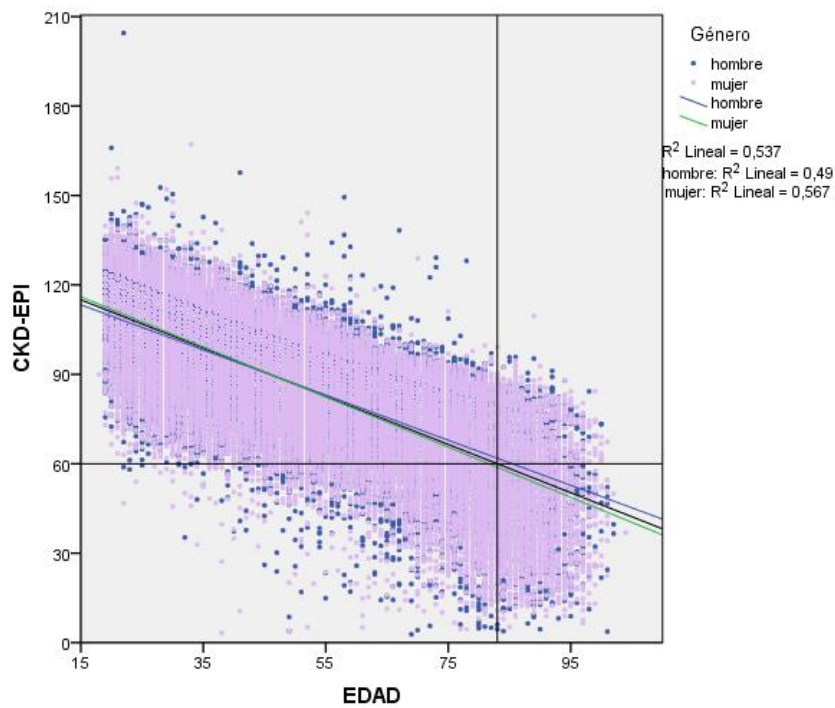


Figura 38.- Relación entre el filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI y la edad en función del género en el segundo escenario.

Línea horizontal situada en el punto de corte de 60 mL/min/1.73m². Rectas de regresión global y por género.

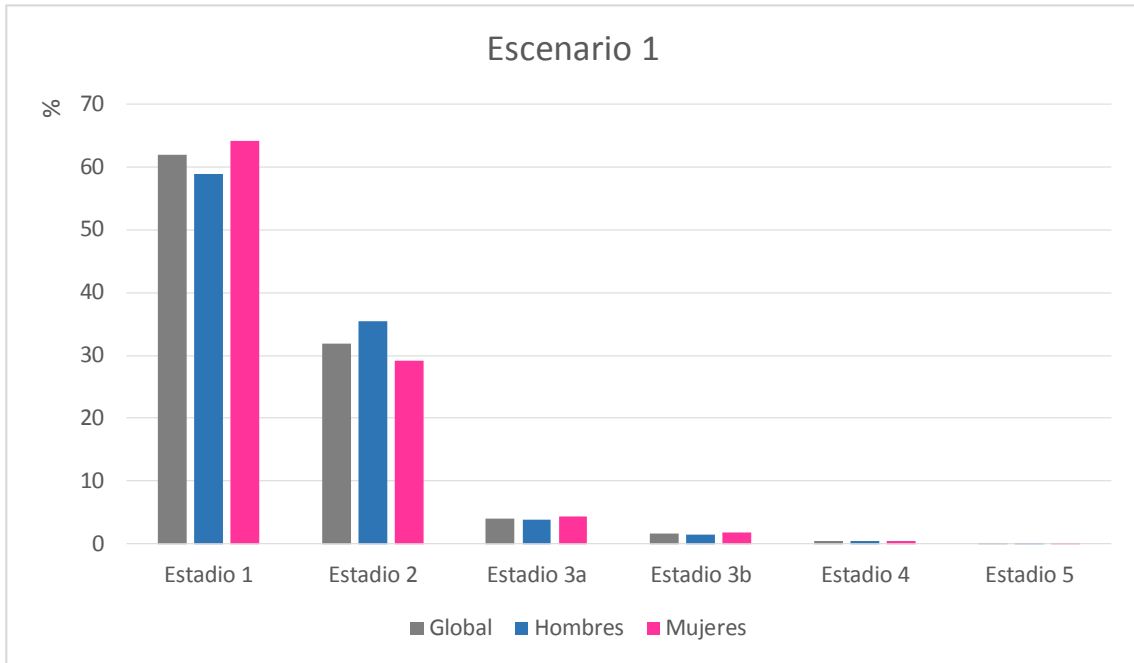


Figura 39.- Distribución de pacientes en función del filtrado glomerular estimado por CKD-EPI global y por género, de acuerdo con el análisis más benévolo.

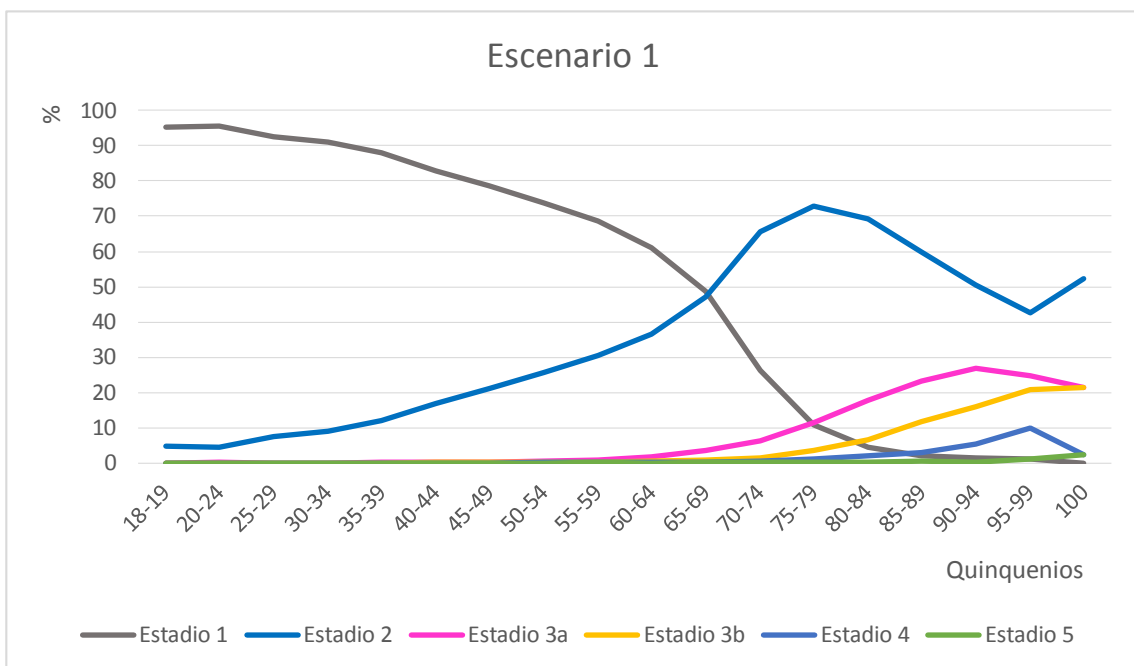


Figura 40.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios.

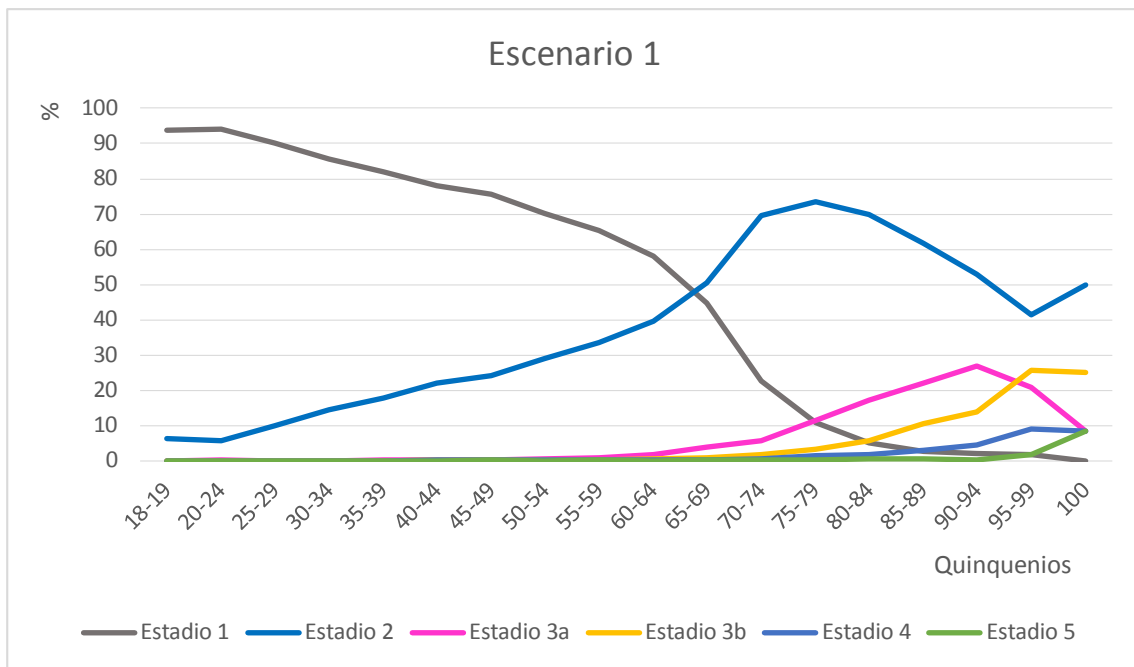


Figura 41.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado a lo largo de los distintos quinquennios en hombres.

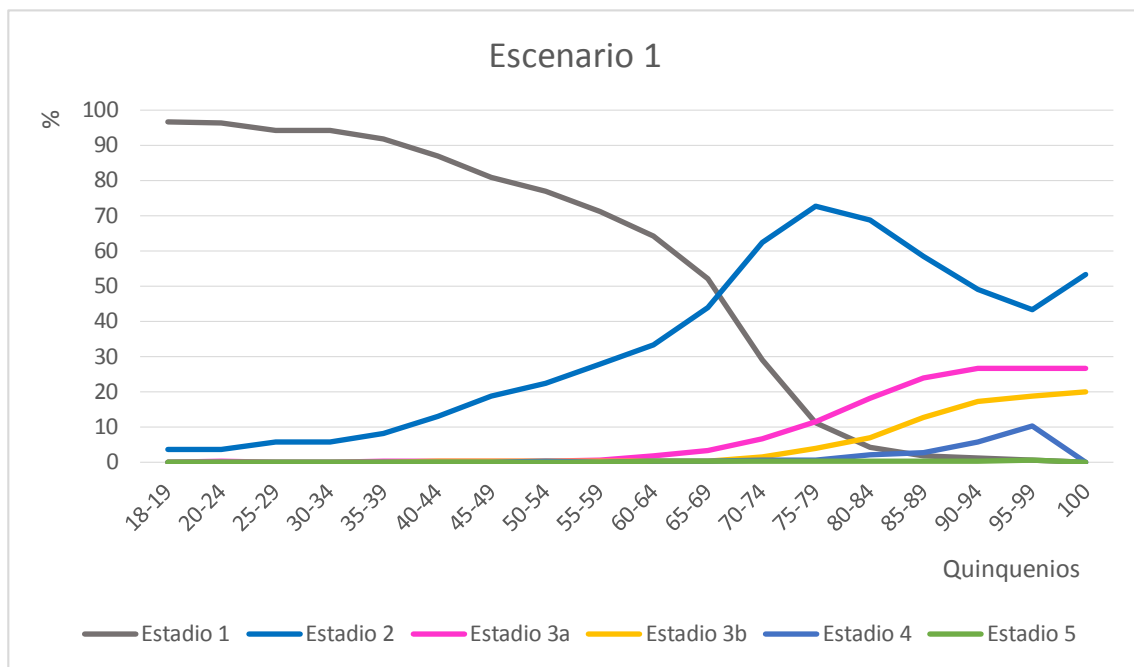


Figura 42.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado a lo largo de los distintos quinquennios en mujeres.

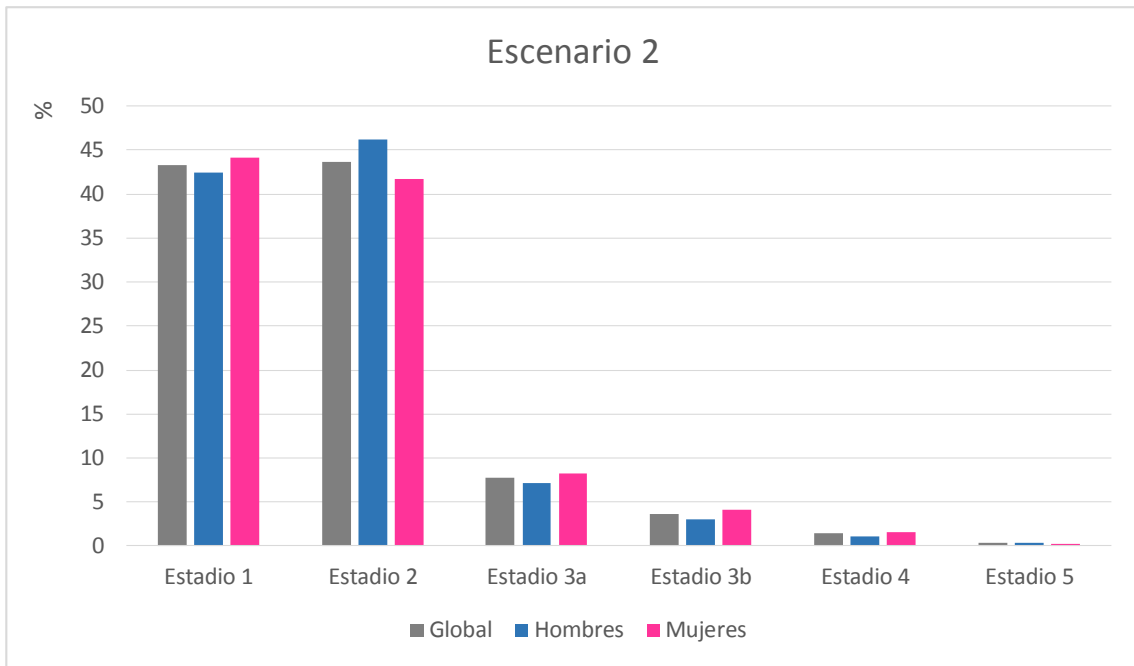


Figura 43.- Distribución de pacientes en función del filtrado glomerular estimado por CKD-EPI global y por género, de acuerdo al peor escenario.

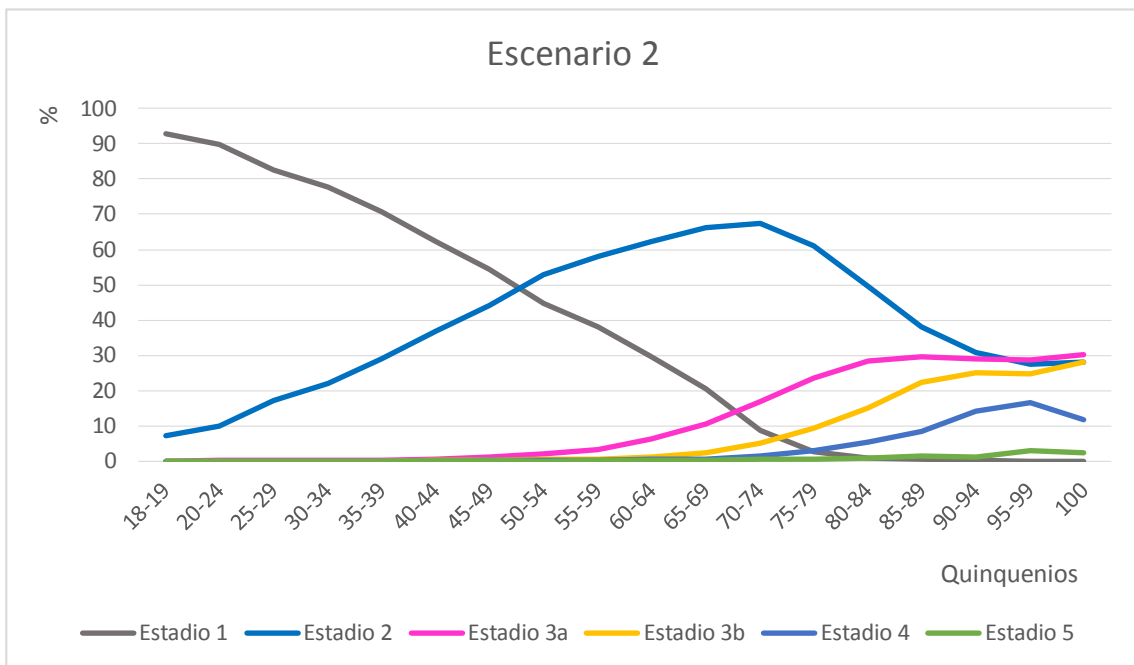


Figura 44.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios.

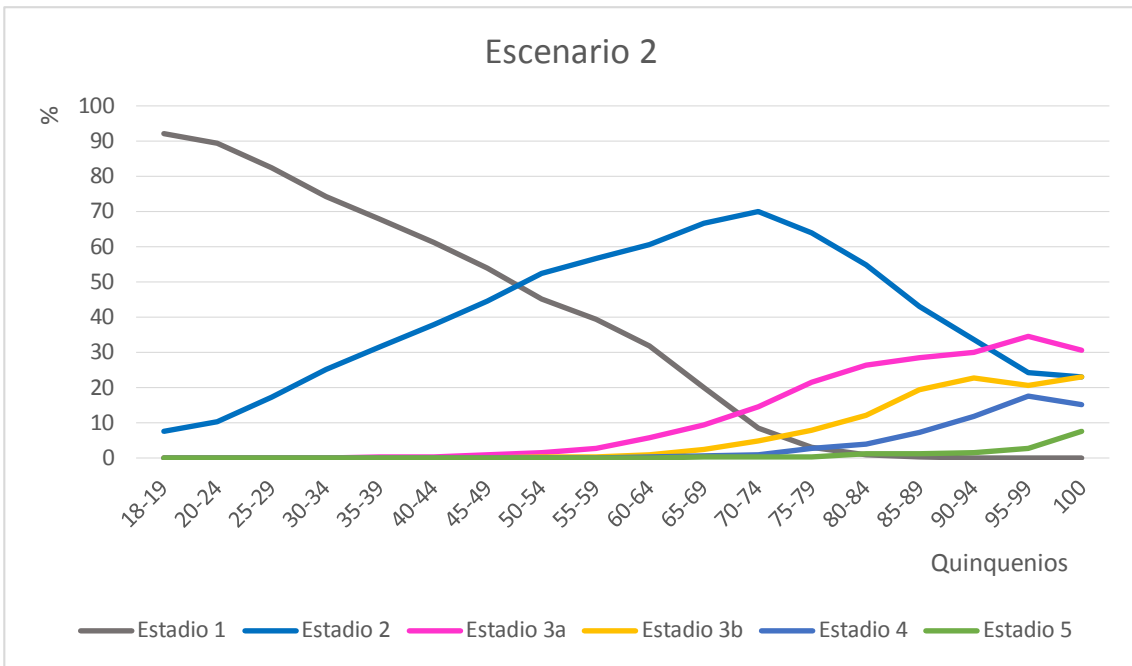


Figura 45.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en hombres.

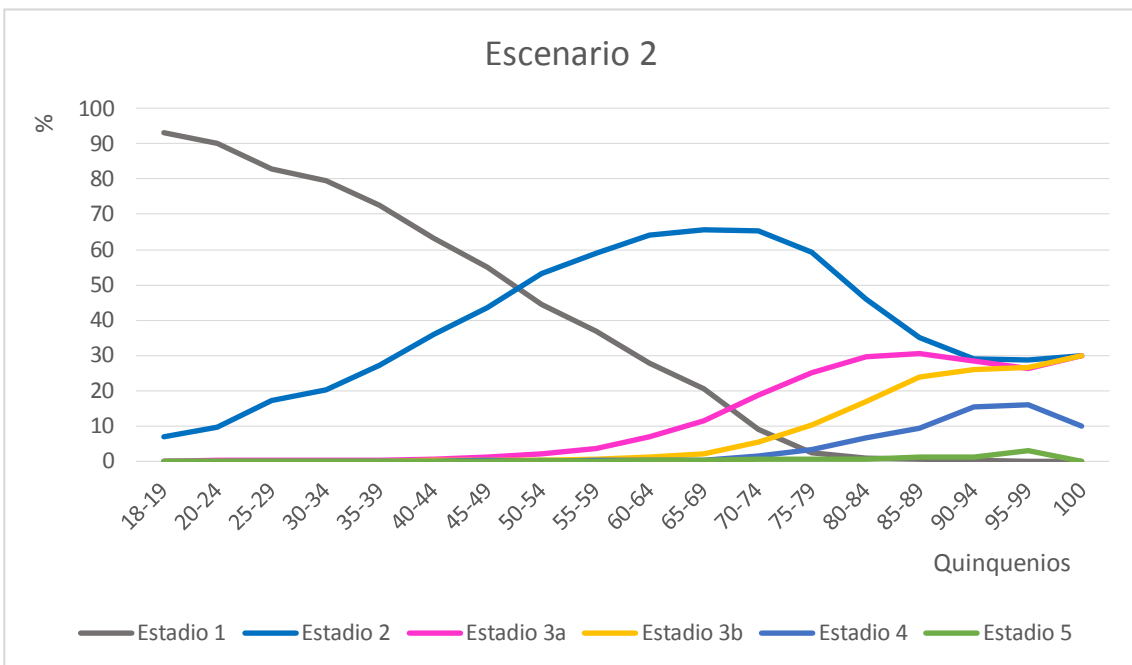


Figura 46.- Evolución de la prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular estimado en función de los quinquenios en mujeres.

De acuerdo con las guía europea de hipertensión arterial de 2013 (38), la prevalencia de lesión de órgano diana renal, por FG estimado entre 59 y 30 mL/min/1.73m², en el primer escenario sería 6% si utilizamos MDRD-IDMS y 5.7% con CKD-EPI, mientras que ascendería en el segundo escenario al 13.2% con MDRD-IDMS y al 11.4% con CKD-EPI. En hombres la prevalencia sería en el primer escenario 5.1% y 5.2% y en el segundo escenario 10.9% y 10.1%, según utilizáramos MDRD-IDMS o CKD-EPI respectivamente; mientras que la prevalencia en las mujeres sería en el primer escenario 6.6% y 6.2% y en el segundo escenario 15% y 12.4%, con MDRD-IDMS y CKD-EPI, respectivamente.

	MDRD-IDMS		CKD-EPI	
	Primer escenario	Segundo escenario	Primer escenario	Segundo escenario
G1	49.1	25.9	61.9	43.3
G2	44.4	59.4	31.8	43.6
G3a	4.5	9.7	4.1	7.8
G3b	1.5	3.5	1.6	3.6
G4	0.4	1.2	0.5	1.4
G5	0.1	0.2	0.1	0.3

Tabla 7.- Prevalencia de los distintos estadios de filtrado glomerular según la clasificación KDIGO para las dos ecuaciones utilizadas y en los dos escenarios.

Por otro lado, se incluirían dentro de la definición de enfermedad clínica asociada, por FG estimado inferior a 30 mL/min/1.73m², con la fórmula MDRD-IDMS en el primer escenario el 0.5% y 1.4% en el segundo, mientras que con CKD-EPI la prevalencia de enfermedad clínica asociada sería 0.6% y 1.4%, en el primer y segundo escenarios, respectivamente. En los hombres, la prevalencia con MDRD-IDMS sería 0.5% y 1.1%, con MDRD-IDMS y 0.6% y 1.4% con CKD-EPI; mientras que en las mujeres, 0.5% y 1.6% con MDRD-IDMS y con CKD-EPI 0.6% y 1.8%, en el primer y segundo escenarios, respectivamente.

Si consideráramos la presencia de FG disminuido indistintamente de la ecuación utilizada, 31.384 analíticas (10.3%) mostraron un FG inferior a 60 mL/min/1.73m² independientemente de la ecuación empleada y 5.625 analíticas (1.8%) por una de las dos ecuaciones, 4.161 (74%) con la fórmula MDRD-IDMS y 1.464 (26%) con la fórmula CKD-EPI.

2- PROTEINURIA.-

Del total de analíticas solicitadas desde Atención Primaria, sólo 50.561 (16.6%) disponían de alguna medición de la excreción urinaria de proteínas, correspondientes a 26.802 pacientes (27.5%). La medición más solicitada fue la determinación del cociente albúmina/creatinina (CAC) en muestra aislada de orina en 50.202 analíticas (99.3%), seguido por la determinación de la concentración de proteínas o el cociente proteínas/creatinina en muestra aislada de orina en 1.350 analíticas (2.7%), excreción urinaria de albúmina en 24 horas en 388 analíticas (0.8%) y excreción urinaria de proteínas en 24 horas en 377 analíticas (0.7%). En 1.736 controles bioquímicos (3.4%) se solicitó la medición simultánea de proteínas y albúmina bien en muestra aislada de orina o en muestra de 24 horas. En dichos casos se consideró para la estratificación el valor más elevado.

La eliminación urinaria de albúmina o de la proteínas se categorizó en tres niveles de acuerdo con las guías KDIGO (A1, A2 y A3) (141). A1 o normoalbuminuria, A2 o albuminuria y A3 o proteinuria. Los puntos de corte para cada uno de ellos en función de los distintos métodos utilizados en la cuantificación de la excreción urinaria de albúmina o proteínas se establecieron de acuerdo con los propuestos por Lamb et al. (418) que se muestran en la tabla 8. Se consideró como lesión de órgano diana o albuminuria el nivel A2 y como enfermedad clínica asociada o proteinuria el nivel A3, coincidentes con los propuestos por la ESH/ESC en 2013 (38).

	A1 normoalbuminuria	A2 albuminuria	A3 proteinuria
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)	<30	30-299	≥300
Albuminuria en orina 24h (mg/24h)	<30	30-299	≥300
Cociente proteinuria/creatinina (g/g)	<0.15	0.15-0.49	≥0.5
Proteinuria en orina 24h (g/24h)	<0.15	0.15-0.49	≥0.5
Proteinuria (mg/L)	<100	100-329	≥330

Tabla 8.- Grados de proteinuria en función del método empleado y su equivalente clínico.

El número anual de analíticas que disponían de alguna medición de la albúmina o de proteínas en orina para su estratificación se muestra en la tabla 9. En el análisis estadístico no hubo diferencias en la distribución de los grados de proteinuria entre los años recogidos.

	A1 n(%)	A2 n(%)	A3 n(%)	Total N(%)
2010 (59.869)	9.211 (88.1%)	1.029 (9.8%)	212 (2%)	10.452 (17.5%)
2011 (62.540)	9.880 (88.7%)	1.060 (9.5%)	200 (1.8%)	11.140 (17.8%)
2012 (62.210)	9.007 (88%)	997 (9.7%)	235 (2.3%)	10.239 (16.5%)
2013 (60.414)	8.005 (87.7%)	920 (10.1%)	207 (2.3%)	9.132 (15.1%)
2014 (59.490)	8.4567 (88.2%)	960 (10%)	171 (1.8%)	9.598 (16.1%)

Tabla 9.- Distribución anual del número de analíticas con cuantificación de la proteinuria y su distribución por niveles.

A1: cociente albúmina/creatinina <30 mg/g o equivalente. A2: cociente albúmina/creatinina 30-299 mg/g o equivalente. A3: cociente albúmina/creatinina ≥300 mg/g o equivalente. Las equivalencias de proteinuria se muestran en la tabla 8.

Para el análisis de la prevalencia de lesión de órgano diana como de enfermedad clínica asociada en los pacientes con varias determinaciones de la proteinuria se establecieron dos escenarios, el primero que consideró la proteinuria más baja y el segundo que consideró la proteinuria más alta.

La prevalencia de lesión de órgano diana bajo el primer escenario fue del 7.5%, mientras que bajo el segundo escenario ascendió a 11.8%. Entre géneros, bajo el primer escenario las prevalencias fueron 8.3% en hombres y 6.7% en mujeres ($p < 0.001$), mientras que bajo el segundo escenario las prevalencias alcanzaron el 12% en hombres y el 11.6% en mujeres, $p < 0.001$.

La prevalencia de enfermedad clínica asociada de acuerdo a la presencia de proteinuria bajo el primer escenario fue 1.6%, y ascendió al 2.5% bajo el segundo escenario. Las prevalencias en función del género fueron para los hombres 2% y 3.1% y para las mujeres 1.2% y 2% en el primer y segundo escenarios, respectivamente.

La prevalencia de albuminuria y proteinuria se incrementan con la edad tanto en hombres como en mujeres, según se puede observar en las figuras 47 y 48.

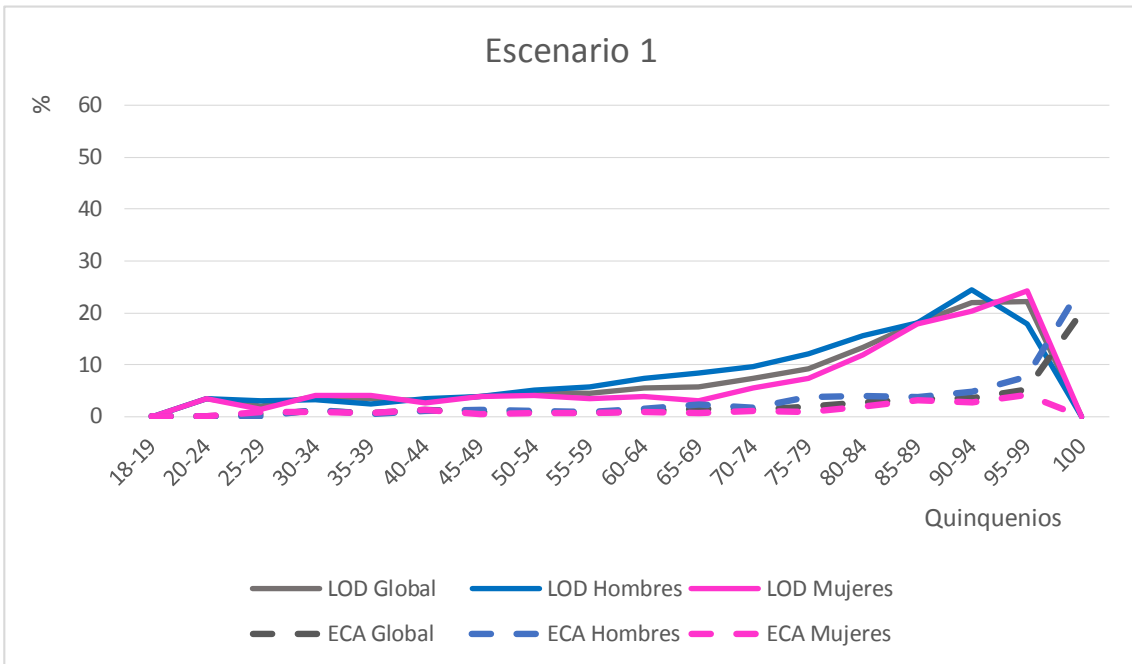


Figura 47.- Prevalencia de lesión de órgano diana (LOD) y enfermedad clínica asociada (ECA) en los distintos quinquenios en función del género de acuerdo con el primer escenario.

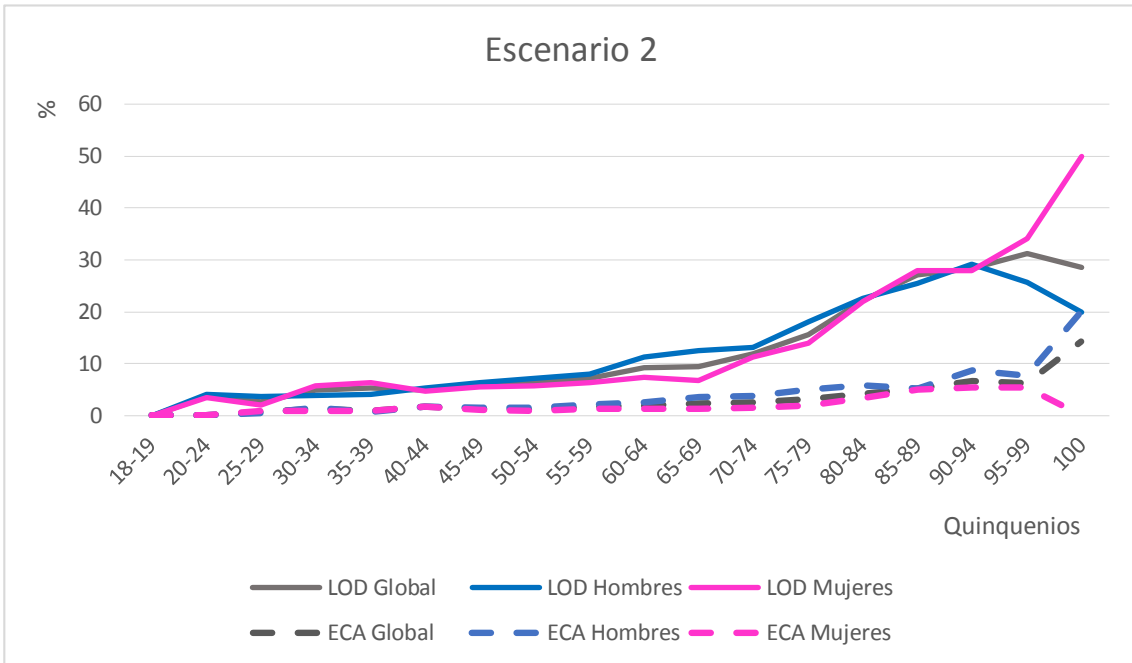


Figura 48.- Prevalencia de lesión de órgano diana (LOD) y enfermedad clínica asociada (ECA) en los distintos quinquenios en función del género en el segundo escenario.

Comparación entre MDRD-IDMS y CKD-EPI en nuestra población.-

Teniendo en cuenta que ambas ecuaciones han sido desarrolladas por el mismo equipo investigador tomaremos como referencia CKD-EPI por ser la ecuación más reciente.

La diferencia en el FG estimado mediante ambas ecuaciones es de 4 ± 10.3 mL/min/ 1.73m^2 , mediana 5 mL/min/ 1.73m^2 (rango intercuartílico -0.4-10.2), siendo mayor el FG estimado por CKD-EPI. Si analizamos la diferencia entre el FG estimado mediante CKD-EPI y MDRD-IDMS, vemos que a medida que el FG disminuye también lo hace la dispersión. Cuando el FG estimado medio es <60 mL/min/ 1.73m^2 ambas son muy parecidas mientras que cuando la media del FG estimado es ≥ 60 mL/min/ 1.73m^2 , las diferencias aumentan. Así, cuando la media del FG estimado por ambas ecuaciones es <60 mL/min/ 1.73m^2 , la diferencia entre ambas ecuaciones es de -0.4 ± 2.2 mL/min/ 1.73m^2 , mediana -0.8 mL/min/ 1.73m^2 (rango intercuartílico -1.9-0.7), siendo mínimamente superior el FG estimado por MDRD-IDMS. Mientras que cuando la media del FG estimado es ≥ 60 mL/min/ 1.73m^2 , la diferencia entre ambas ecuaciones aumenta a 4.5 ± 10.8 mL/min/ 1.73m^2 , mediana 6.2 mL/min/ 1.73m^2 (rango intercuartílico 0.8-10.8), siendo mayor el FG estimado por CKD-EPI (Figura 49).

Si la diferencia entra ambas ecuaciones la calculamos en valor absoluto, la diferencia entre ambas ecuaciones es de 7.6 ± 8 mL/min/ 1.73m^2 , la mediana es de 6.7 mL/min/ 1.73m^2 (rango intercuartílico 2.6-11.2). Cuando la media del FG estimado por ambas ecuaciones es <60 mL/min/ 1.73m^2 , la diferencia entre ambas ecuaciones es de 1.8 ± 1.4 mL/min/ 1.73m^2 , mediana 1.6 mL/min/ 1.73m^2 (rango intercuartílico 0.8-2.5). Mientras que cuando la media del FG estimado es ≥ 60 mL/min/ 1.73m^2 , la diferencia entre ambas ecuaciones aumenta a 8.4 ± 8.2 mL/min/ 1.73m^2 , mediana 7.7 mL/min/ 1.73m^2 (rango intercuartílico 3.6-11.8).

La diferencia entre ambas ecuaciones en función de la edad se muestra en la figura 50. Se observa como en las personas jóvenes CKD-EPI es superior a MDRD-IDMS y con la edad se van igualando, para cruzarse hacia los 70 años. El comportamiento es similar en hombres y en mujeres.

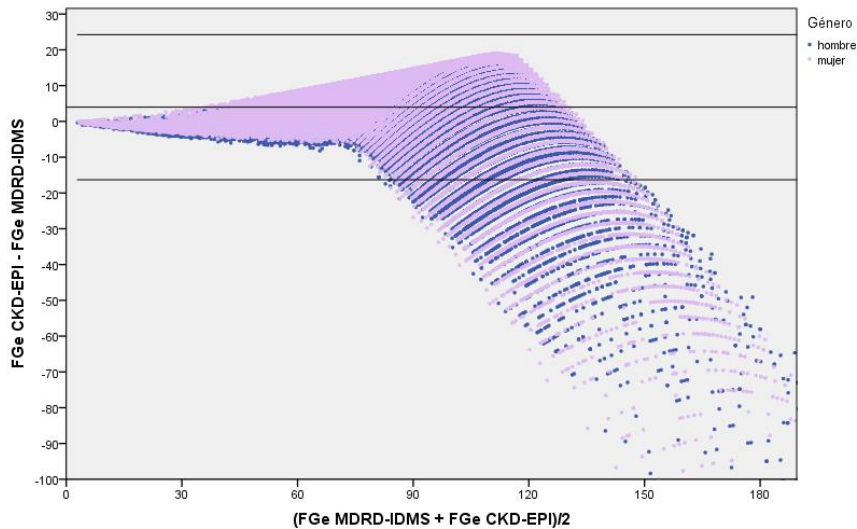


Figura 49.- Diagrama de Bland-Altman de la relación entre las ecuaciones Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD-IDMS) y Chronic Kidney Disease-Epidemiology (CKD-EPI). En el eje de ordenadas se muestra la media del filtrado glomerular estimado usando ambas ecuaciones y en el eje de abscisas se muestra la diferencia entre ambas. La línea central representa la media de FGe CKD-EPI – FGe MDRD-IDMS y la superior e inferior recogen el 95% de las analíticas.

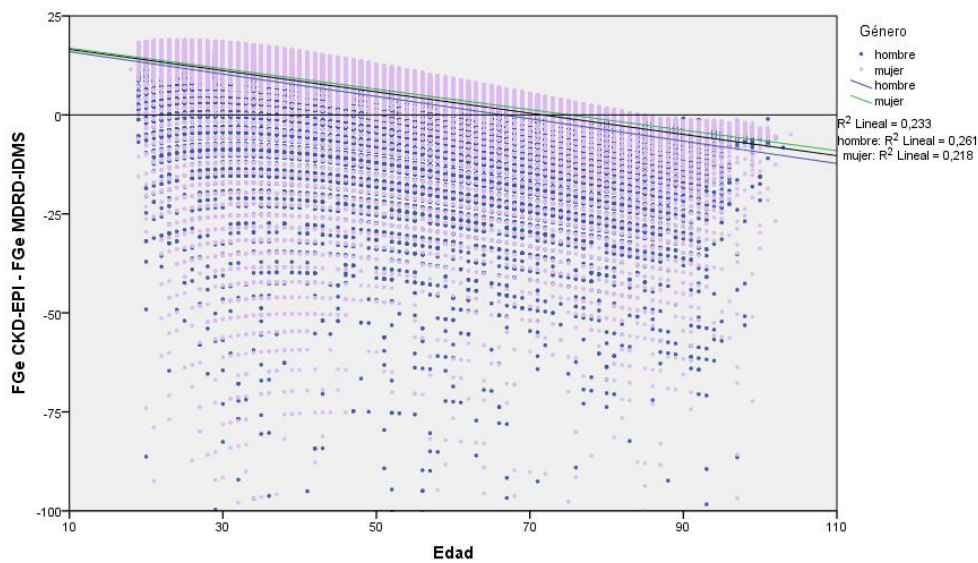


Figura 50.- Evolución de la diferencia entre el filtrado glomerular estimado por ambas ecuaciones con la edad. MDRD-IDMS: Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-IDMS). CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology. La línea horizontal fijada en 0. Las líneas de ajuste muestran la recta de regresión global y por género.

Para determinar la concordancia entre ambas ecuaciones, se estratificaron los pacientes en los seis estadios reconocidos por las guías KDIGO de FG, estadio G1 (FG ≥ 90 mL/min/1.73m²), estadio G2 (FG 89-60 mL/min/1.73m²), estadio G3a (FG 59-45 mL/min/1.73m²), estadio G3b (FG 44-30 mL/min/1.73m²), estadio G4 (FG 29-15 mL/min/1.73m²) y estadio G5 (FG <15 mL/min/1.73m²).

En 239.367 controles bioquímicos (78.6%) las dos ecuaciones clasificaban el FG en el mismo estadio. MDRD-IDMS sobrestima el estadio respecto a CKD-EPI en 54.219 análisis bioquímicos (17.8%) y lo subestima en 10.937 (3.6%). La mayor falta de concordancia se objetiva en aquellas analíticas con FG >60 mL/min/1.73m² por cualquiera de las dos ecuaciones. Así, MDRD-IDMS sobrestima el estadio G1 de FG estimado por CKD-EPI en 49.744 analíticas (91.7% del total de analíticas que en las que MDRD-IDMS sobrestima el estadio de FG establecido por CKD-EPI), mientras que subestima el estadio G2 en 7.647 analíticas (69.9% del total de analíticas en las que MDRD-IDMS subestima el estadio de FG establecido por MDRD-IDMS). (Tabla 10).

Se calculó el índice kappa, cuyo valor fue 0.65 (p<0.001), lo que implica una buena concordancia entre ambas ecuaciones.

		FGe por MDRD-IDMS					
		G1 >90	G2 89-60	G3a 59-45	G3b 44-30	G4 29-15	G5 <15
FGe por CKD-EPI	G1 ≥ 90	96.028 31.5%	49.744 16.3%				
	G2 89-60	7.647 2.5%	114.095 37.5%	4.161 1.4%			
	G3a 59-45		1.464 0.5%	19.067 6.3%	286 0.1%		
	G3b 44-30			1.256 0.4%	7.578 2.5%	28 0.01%	
	G4 29-15				496 0.2%	2.236 0.7%	
	G5 <15					74 0.02%	363 0.1%

Tabla 10.- Distribución del total de las analíticas según el estadio de filtrado glomerular de acuerdo con las dos ecuaciones analizadas. Datos son número de analíticas y porcentaje. FGe: filtrado glomerular estimado.

Características de los pacientes en función de la concordancia entre las ecuaciones utilizadas para estimar el filtrado glomerular.-

Para analizar las diferencias en las características de los pacientes en función de la ecuación utilizada para la estimación del FG se establecieron tres grupos de analíticas, el primero en el que las dos ecuaciones establecían el mismo estadio de FG estimado. El segundo, en el que la ecuación MDRD-IDMS sobrestimaba el estadio respecto a la ecuación CKD-EPI, es decir, MDRD-IDMS establecía un estadio de FG más avanzado. Y el tercero, en el que MDRD-IDMS subestimaba el estadio respecto a CKD-EPI, MDRD-IDMS establecía un estadio de FG más precoz de ERC.

Las diferencias se analizaron en el global de las analíticas del estudio (tabla 11).

También se analizaron las características de los pacientes concordantes en el estadio G3a y aquellos en los que alguna de las ecuaciones subestimaba dicho estadio, por la repercusión clínica que tiene etiquetar a una persona con ERC. Los resultados se muestran en la tabla 12. Puesto que ambas ecuaciones muestran una mayor concordancia cuando el FG estimado es $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, se analizan las características bioquímicas en las analíticas de pacientes con estadio G3a a G5 concordantes, comparándolas con aquellas donde MDRD-IDMS sobrestima el estadio y con aquellas donde MDRD-IDMS lo subestima (tabla 13).

A nivel global, en el grupo donde MDRD-IDMS sobrestima el estadio de FG estimado respecto a CKD-EPI, el FG estimado por MDRD-IDMS es $10.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ menor que el estimado por CKD-EPI, corresponde a pacientes más jóvenes y hay un mayor porcentaje de mujeres. Mientras que cuando MDRD-IDMS subestima el estadio respecto a CKD-EPI, el FG estimado por MDRD-IDMS es $8.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ superior a CKD-EPI, y afecta fundamentalmente a personas más añosas y todos son varones.

MDRD-IDMS subestima el estadio de FG en sujetos con una mayor prevalencia de GBA y diabetes. La prevalencia de FG estimado por CKD-EPI o MDRD-IDMS $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ es mayor, tanto entre 30 y $59 \text{ mL/min/1.73m}^2$ como por debajo de $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, al igual que el CAC y la prevalencia de albuminuria (A2) y proteinuria (A3). Por el contrario, presentan una menor presencia de dislipemia. Aunque la prevalencia de pacientes con tres o más FRCV es mayor.

En definitiva, MDRD-IDMS sobrestima el estadio de FG en mujeres jóvenes con menor presencia de FRCV. Mientras que lo subestima en hombres mayores con mayor RCV y mayor presencia de afectación renal (proteinuria).

Si analizamos las diferencias en los pacientes concordantes o discordantes en el estadio G3a de acuerdo a las dos ecuaciones, CKD-EPI reclasifica hacia el estadio G2 casi 3 veces más pacientes que MDRD-IDMS, siendo fundamentalmente mujeres jóvenes, con menos FRCV (GBA,

diabetes, albuminuria o proteinuria) aunque presentan un mayor porcentaje de trastornos lipídicos.

Dado que ambas ecuaciones presentan una menor dispersión para FG estimado <60 mL/min/1.73m², seleccionamos todas las analíticas con FG estimado <60 mL/min/1.73m² por cualquiera de las dos ecuaciones y analizamos las características en función del grado de concordancia entre ambas ecuaciones en la estratificación del FG. Los resultados se muestran en la tabla 13. Los resultados son similares a los encontrados en el conjunto global de analíticas. Las características bioquímicas de las analíticas en las que MDRD-IDMS subestima el estadio de FG respecto a CKD-EPI muestran un mayor parecido al grupo de analíticas en las que ambas ecuaciones son concordantes en la estratificación del FG. Se trata de pacientes más mayores, con una mayor prevalencia de varones. Los valores medios de FG estimados por ambas fórmulas son más cercanos que en el grupo donde MDRD-IDMS sobrestima el estadio de FG. No existen diferencias en la prevalencia de proteinuria con el grupo concordante. Y en general, aunque las diferencias en la prevalencia de los trastornos glucémicos y lipídicos alcanzan significación estadística son menores. Además, el grupo donde MDRD-IDMS subestima el estadio de FG se trata de sujetos con mayor presencia de FRCV.

En cualquiera de los niveles donde se analizaron las características de los pacientes en función de que MDRD-IDMS y CKD-EPI fueran concordantes en el estadio de FG estimado o discordantes, se aprecia que en el grupo de analíticas donde MDRD-IDMS sobrestima el estadio de FG hay una mayor proporción de mujeres y se trata de personas más jóvenes. Por otro lado, la proporción de trastornos glucémicos, tanto GBA como diabetes mellitus, es menor, al igual que la presencia de albuminuria o proteinuria. La presencia de tres o más FRCV es menor cuando MDRD-IDMS sobrestima el estadio de FG que cuando lo subestima. El único FRCV analizado más frecuente cuando MDRD-IDMS sobrestima el estadio de FG es la dislipemia.

Dado que MDRD-IDMS reclasifica hacia estadios más avanzados de ERC a mujeres jóvenes con menos FRCV (diabetes, albuminuria/proteinuria) y hacia estadios más precoces a sujetos mayores con mayor RCV, hemos decidido realizar la estratificación del RCV en nuestro estudio en base a los valores de FG estimado por la ecuación CKD-EPI.

	MDRD-IDMS sobrestima estadio de FGe (n=54.219)	Estadio de FGe concordante (n=239.367)	MDRD-IDMS subestima estadio de FGe (n=10.937)	p
Edad (años)	45.9±12.5	58.2±18.5	82.6±6.3	<0.001 ^{a,b,c}
Edad avanzada (%)	13.8	48.5	100	<0.001 ^{a,b,c}
Género (% hombres)	32.3	38.5	47.4	<0.001 ^{a,b,c}
Glucemia (mg/dL)	92.8±21.3	99.4±28.8	107.6±32.4	<0.001 ^{a,b,c}
GBA (%)	12.2	18.9	26.2	<0.001 ^{a,b,c}
Diabéticos (%)	4.2	9.7	17.8	<0.001 ^{a,b,c}
Urea (mg/dL)	34.5±9.1	39.3±15.8	45.6±19.6	<0.001 ^{a,b,c}
Creatinina (mg/dL)	0.85±0.14	0.87±0.33	0.86±0.38	<0.001 ^{a,b,c}
FGe CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	92.7±10.4	85.9±22.7	74.1±19.1	<0.001 ^{a,b,c}
CKD-EPI 30-59 (%)	0.6	11.1	24.9	0.001 ^{a,b,c}
CKD-EPI <30 (%)	0	1.1	5.2	<0.001 ^{a,b,c}
FGe MDRD-IDMS (mL/min/1.73m ²)	82.1±8.3	82.9±24.5	82.8±23.4	<0.001 ^a /0.009 ^b /NS ^c
MDRD-IDMS 30-59 (%)	8.2	11.1	16	<0.001 ^{a,b,c}
MDRD-IDMS <30 (%)	0.1	1.1	0.7	<0.001 ^{a,b,c}
MDRD-IDMS – CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	-10.7±3.5	-3±10.6	8.7±7.3	<0.001 ^{a,b,c}
CAC (mg/g)	16±112.3	33.3±212.8	45.7±214	<0.001 ^{a,b} /0.013 ^c
A2 (%)	5.2	10.2	15.4	<0.001 ^{a,b,c}
A3 (%)	0.9	2.1	3.3	<0.001 ^{a,b,c}
Colesterol Total (mg/dL)	196.2±37.5	193.1±39	181.7±37.1	<0.001 ^{a,b,c}
Colesterol Total elevado (%)	53.9	50.9	40	<0.001 ^{a,b,c}
HDL-colesterol (mg/dL)	57.8±15.5	56.8±15.4	56.1±15.5	0.001 ^{a,b,c}
HDL-colesterol bajo (%)	15.1	16.9	18.5	<0.001 ^{a,b,c}
LDL-colesterol (mg/dL)	117.9±33.5	114.7±33.6	105.4±31	<0.001 ^{a,b,c}
LDL-colesterol elevado (%)	50.1	46.5	35.3	<0.001 ^{a,b,c}
Triglicéridos (mg/dL)	109.3±79.5	114.4±78.7	106.3±52.9	0.001 ^{a,b,c}
Triglicéridos elevados (%)	17.3	19.1	14.5	<0.001 ^{a,b,c}
Dislipemia (%)	71	70.6	63.4	<0.001 ^{a,b,c}
FRCV ≥3 (%)	11	26.7	46.3	<0.001 ^{a,b,c}

Tabla 11.- Diferencias entre los pacientes concordantes con los pacientes donde MDRD-IDMS subestima o sobrestima el estadio de filtrado glomerular respecto a CKD-EPI.

a: diferencia entre grupos 1 y 2, b: diferencia entre grupos 1 y 3, y c: diferencia entre grupos 2 y 3.

GBA: glucemia basal alterada. FGe: filtrado glomerular estimado. CAC: cociente albúmina/creatinina. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. NS: no significativa.

	CKD-EPI >60 (n=4.161)	G3a concordante (n=4.161)	MDRD-IDMS > 60 (n=1.464)	p
Edad (años)	58.4±11.6	78±9.7	87±5	<0.001 ^{a,b,c}
Edad avanzada (%)	42.9	93.7	100	<0.001 ^{a,b,c}
Género (% hombres)	24.7	33.4	58	<0.001 ^{a,b,c}
Glucemia (mg/dL)	99.3±26.7	107.7±32.7	106.3±33.1	<0.001 ^{a,b} /NS ^c
GBA (%)	20	27.6	25.7	<0.001 ^{a,b,c}
Diabéticos (%)	8.9	17	16.5	<0.001 ^{a,b} /NS ^c
Urea (mg/dL)	42.6±10.6	52.4±14	49.4±12.4	<0.001 ^{a,b,c}
Creatinina (mg/dL)	1.07±0.14	1.12±0.16	1.03±0.13	<0.001 ^{a,b,c}
FGe CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	62.3±2.1	52.7±4.1	58.2±1	<0.001 ^{a,b,c}
FGe MDRD-IDMS (mL/min/1.73m ²)	57.7±1.4	52.9±3.8	60.8±1.1	<0.001 ^{a,b,c}
MDRD-IDMS – CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	-4.6±2.2	0.2±2.1	2.6±1.3	<0.001 ^{a,b,c}
CAC (mg/g)	31±177.7	48.7±237.8	54.5±247.4	NS ^{a,b,c}
A2 (%)	10.1	16.7	17.5	<0.001 ^{a,b,c}
A3 (%)	1.9	3.3	3.8	<0.001 ^{a,b,c}
Colesterol Total (mg/dL)	202.8±39.8	187±39	178.6±36.1	<0.001 ^{a,b,c}
Colesterol Total elevado (%)	61.1	45.1	36.3	<0.001 ^{a,b,c}
HDL-colesterol (mg/dL)	57.4±15.8	55.2±15.5	54.3±14.9	0.001 ^{a,b} /NS ^c
HDL-colesterol bajo (%)	17.2	21.5	20.5	<0.001 ^{a,b,c}
LDL-colesterol (mg/dL)	121.6±35.7	108.2±33.1	104.3±30.6	<0.001 ^{a,b,c}
LDL-colesterol elevado (%)	50.1	46.5	35.3	<0.001 ^{a,b,c}
Triglicéridos (mg/dL)	125±73.9	122.3±63.7	107.3±51.3	0.048 ^a /<0.001 ^{b,c}
Triglicéridos elevados (%)	24.7	22.8	14.9	<0.001 ^{a,b,c}
Dislipemia (%)	78.5	70.2	61.4	<0.001 ^{a,b,c}
FRCV ≥3 (%)	21.2	41.5	49.9	<0.001 ^{a,b,c}

Tabla 12.- Diferencias entre los pacientes concordantes en el estadio G3a, respecto a aquellos en que alguna ecuación subestima el estadio de filtrado glomerular.

a: diferencia entre grupos 1 y 2, b: diferencia entre grupos 1 y 3, y c: diferencia entre grupos 2 y 3.

GBA: glucemia basal alterada. FGe: filtrado glomerular estimado. CAC: cociente albúmina/creatinina. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. NS: no significativa.

	MDRD-IDMS sobrestima (n=4.475)	MDRD-IDMS = CKD-EPI (n=29.244)	MDRD-IDMS subestima (n=3.290)	p
Edad (años)	58.5±11.6	79.3±9.7	87.3±5.2	<0.001 ^{a,b,c}
Edad avanzada (%)	43.3	94.7	100	<0.001 ^{a,b,c}
Género (% hombres)	24.2	32.7	49.94	<0.001 ^{a,b,c}
Glucemia (mg/dL)	100±28	108.4±35.5	106.4±33.8	<0.001 ^{a,b} /0.008 ^c
GBA (%)	20.3	27.1	25.8	<0.001 ^{a,b} /0.026 ^c
Diabéticos (%)	9.5	18	16.8	<0.001 ^{a,b} /0.026 ^c
Urea (mg/dL)	43.6±11.8	62.4±26.1	62±26.1	<0.001 ^{a,b} /NS ^c
Creatinina (mg/dL)	1.09±0.17	1.34±0.68	1.23±0.44	<0.001 ^{a,b,c}
CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	61.1±5.1	45.9±11	47±11.8	<0.001 ^{a,b,c}
CKD-EPI 30-59 (%)	7	91.1	82.7	<0.001 ^{a,b,c}
CKD-EPI <30 (%)	0	8.9	17.3	<0.001 ^{a,b,c}
MDRD-IDMS (mL/min/1.73m ²)	56.6±4.4	46.5±10.5	49.5±12	<0.001 ^{a,b,c}
MDRD-IDMS 30-59 (%)	99.4	91.1	53.3	<0.001 ^{a,b,c}
MDRD-IDMS <30 (%)	0.6	8.9	2.2	<0.001 ^{a,b,c}
MDRD-IDMS – CKD-EPI	-10.7±3.5	-3±10.6	8.7±7.3	<0.001 ^{a,b,c}
CAC (mg/g)	36.7±183.3	84.2±355.2	77.5±267.9	<0.001 ^a /0.036 ^b /NS ^c
A2 (%)	11.5	19.8	20.4	<0.001 ^{a,b} /NS ^c
A3 (%)	2.5	6.1	6.4	<0.001 ^{a,b} /NS ^c
Colesterol Total (mg/dL)	202.3±40.5	183.3±40	175.5±37.3	<0.001 ^{a,b,c}
Colesterol Total elevado (%)	60.4	41.4	34.1	<0.001 ^{a,b,c}
HDL-colesterol (mg/dL)	57.3±15.8	53.7±15.6	52.4±15	<0.001 ^{a,b,c}
HDL-colesterol bajo (%)	17.8	25.7	26.2	<0.001 ^{a,b} /NS ^c
LDL-colesterol (mg/dL)	121.2±36.1	105.6±33.6	101.7±30.9	<0.001 ^{a,b,c}
LDL-colesterol elevado (%)	54	36.3	31	<0.001 ^{a,b,c}
Triglicéridos (mg/dL)	126.6±75.7	125.7±65.9	113.8±56.6	<0.001 ^{a,b,c}
Triglicéridos elevados (%)	25.3	24.5	18.3	NS ^a / ^{<} 0.001 ^{b,c}
Dislipemia (%)	78.6	70.6	64.3	<0.001 ^{a,b,c}
FRCV ≥3 (%)	21.3	41.3	46.7	<0.001 ^{a,b,c}

Tabla 13.- Diferencias entre los pacientes con filtrado glomerular <60 mL/min/1.73m² concordantes con los pacientes donde MDRD-IDMS sobrestima o subestima el estadio de filtrado glomerular.

a: diferencia entre grupos 1 y 2, b: diferencia entre 1 y 3, y c: diferencia entre 2 y 3.

GBA: glucemia basal alterada. FGe: filtrado glomerular estimado. CAC: cociente albúmina/creatinina. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. NS: no significativa

Relación de la proteinuria con otros parámetros bioquímicos.-

a) Relación de la proteinuria con la glucemia.

En las analíticas con normoglucemia, sólo el 12.4% disponían de proteinuria cuantificada, ascendía al 23.5% en el caso de analíticas con GBA y en el caso de analíticas con criterios de diabetes el 37.7% presentaban alguna determinación de la proteinuria en cualquiera de sus estimaciones.

En el total de las analíticas analizadas, la prevalencia de lesión de órgano diana como de enfermedad clínica asociada de acuerdo a los criterios de proteinuria aumentaron en función de los niveles de glucemia de la analítica. Mientras que en normoglucémicos la prevalencia de lesión de órgano diana determinado por proteinuria era 7%, en pacientes con GBA aumentaba a 9.5% y en diabéticos era 17.7%, $p < 0.001$. Y en el caso de la prevalencia de enfermedad clínica asociada, pasaba de un 1.3% en pacientes normoglucémicos, a 1.8% en pacientes con GBA y a 4.1% en pacientes diabéticos, $p < 0.001$.

b) Relación de la proteinuria con el FG estimado.

La medición de albuminuria o proteinuria en los controles analíticos en función del grado de FG fue: en las analíticas con $FG < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ del 23.4%, cuando el FG estaba entre 30 y $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ del 27.1% y si el FG era $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ del 15.4%. Y la prevalencia de lesión de órgano diana fue 7.1%, 5.1% y 1.2%, mientras que la prevalencia de enfermedad clínica asociada fue 5.3%, 1.3% y 0.2%, respectivamente.

c) Relación de la proteinuria con la glucemia y el FG estimado.

Si distribuimos las analíticas en función del FG estimado disminuido y la presencia de normoglucemia, GBA o diabetes, vemos que el porcentaje de analíticas con medición de proteinuria es mayor en los pacientes con FG estimado disminuido y en los diabéticos. La presencia de albuminuria y proteinuria se va incrementando desde el 5.7% en las analíticas con normoglucemia y FG estimado conservado hasta alcanzar el 35.4% en las analíticas de diabéticos con FG disminuido. Tabla 14.

En normoglucémicos, el FG estimado disminuido multiplicaba por cuatro la prevalencia de albuminuria elevada. En pacientes con GBA, el FG estimado disminuido multiplicaba por tres

la prevalencia de albuminuria elevada. Mientras en que diabéticos, el FG estimado disminuido multiplica por dos la presencia de albuminuria elevada.

El impacto de la diabetes sobre la presencia de albuminuria elevada depende del FG estimado. Si en pacientes con $FG \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, la prevalencia de albuminuria elevada se multiplica por tres al comparar sujetos normoglucémicos respecto a los diabéticos; en pacientes con $FG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, la prevalencia de albuminuria elevada se incrementa sólo 1.5 veces.

	FGe $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$			FGe $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$			Total
	Glu < 102	GBA	DM	Glu < 102	GBA	DM	
n	187.589	42.196	19.843	16.800	8.209	5.441	280.078
Válidos (%)	21.580 (11.5)	9.457 (22.4)	7.596 (38.3)	3.849 (22.9)	2.402 (29.3)	1.945 (35.7)	46.829 (16.7)
A2 (%)	5.1	7.5	15.5	17.8	17.5	26.4	9.8
A3 (%)	0.6	0.9	2.8	5.3	5.6	9	2
A2-3 (%)	5.7	8.4	18.3	23.1	23.1	35.4	11.8

Tabla 14.- Porcentaje de albuminuria y proteinuria en función del filtrado glomerular estimado (FGe) y el rango de glucemia.

Glu: glucemia. GBA: glucemia basal alterada. DM: diabetes mellitus. A2: albuminuria. A3: proteinuria.

d) Proteinuria y riesgo de progresión renal.

Si clasificamos los 97.470 pacientes, seleccionando el mejor FG estimado en caso de varios controles bioquímicos, de acuerdo con la clasificación KDIGO para la evaluación de la ERC en función del FG estimado y el grado de proteinuria vemos como el 84.8% de los pacientes carece de cuantificación de la proteinuria, siendo mayoritariamente pacientes con FG estimado $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, donde el grado de la albuminuria es necesaria para establecer el diagnóstico de ERC (tabla 15).

La prevalencia de afectación renal, bien por la presencia de FG estimado (G3b-G5) disminuido o por la presencia de albuminuria elevada (A2-A3) fue del 7.6%.

Si seleccionamos únicamente a los 14.837 pacientes con FG estimado y cuantificación de albuminuria o proteinuria, quedándonos en el caso de varios controles bioquímicos aquel con mejor FG estimado y los distribuimos de acuerdo con la clasificación KDIGO para la valoración del pronóstico de la ERC, la afectación renal ascendería al 19.4%. Presentarían un

riesgo de progresión muy elevado el 2.5%, alto el 4.4% y moderado el 12.5%. Ver distribución en la tabla 16.

		Proteinuria				
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)		A1	A2	A3	Pérdidas	Total
	G1	6.5	0.4	0.1	54.9	61.9
	G2	5.8	0.7	0.1	25.3	31.8
	G3a	0.8	0.2	0.1	3	4.1
	G3b	0.2	0.1	0.1	0.4	1.6
	G4	0	0.1	0	0.4	0.5
	G5	0	0	0	0.1	0.1
	Total	13.4	1.5	0.3	84.8	100

Tabla 15.- Distribución de los 97.470 pacientes en función del filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI y el grado de proteinuria.

Los valores representan el porcentaje. Verde: bajo riesgo (si no existen otros marcadores de daño renal, no ERC). Amarillo: riesgo moderadamente incrementado. Naranja: riesgo alto. Rojo: riesgo muy alto.

		Grado de proteinuria			
Estadios de FG estimado (CKD-EPI)		A1	A2	A3	Total
	G1	42.8	2.6	0.4	45.8
	G2	37.8	4.5	0.8	43.1
	G3a	5.4	1.6	0.4	7.4
	G3b	1.6	0.9	0.3	2.8
	G4	0.3	0.3	0.2	0.8
	G5	0	0	0.1	0.1
	Total	87.9	9.9	2.2	100

Tabla 16.- Pronóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) en función del estadio de filtrado glomerular (FG) estimado y el grado de proteinuria según las guías KDIGO sobre ERC.

Los valores representan el porcentaje. Verde: bajo riesgo (si no existen otros marcadores de daño renal, no ERC). Amarillo: riesgo moderadamente incrementado. Naranja: riesgo alto. Rojo: riesgo muy alto.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.

Para la estimación del RCV se emplearon las siguientes funciones de riesgo:

1. La función SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) para países europeos de bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, que predice el riesgo a 10 años de presentar un evento cardiovascular fatal (50).
2. La función del estudio de Framingham de D'Agostino (2008) que predice el RCV general a 10 años (44).
3. La función del estudio de Framingham de Wilson (1998) que predice el riesgo a 10 años de presentar un evento coronario (347).
4. La función Pooled Cohort Equations Risk propuesta por ACC/AHA en 2013, que predice el riesgo a 10 años de cualquier evento cardiovascular mayor (cardiopatía isquémica o ictus fatal y no fatal) (66).
5. La ecuación ERICE (352), que predice el riesgo a 10 años de presentar un evento cardiovascular fatal o no fatal.
6. La tabla de estratificación del RCV total propuesta por la ESH/ESC en las guías europeas para el manejo de la hipertensión arterial de 2013 (38).

Para la estimación del RCV según la tabla SCORE, se consideró que ningún paciente era fumador y que la PAs era 120 mmHg. Se realizó el cálculo a los pacientes con edad comprendida entre 40 y 79 años. No se realizó el cálculo del riesgo si la analítica no disponía de niveles de colesterol total. Se consideró riesgo elevado una puntuación SCORE $\geq 5\%$, la presencia de diabetes o FG estimado por CKD-EPI < 60 mL/min/1.73m².

Para la estimación del RCV de acuerdo con la función de Framingham de D'Agostino de 2008, se consideró que ningún paciente era fumador y que los pacientes tenían una PAs de 120-129 mmHg sin necesidad de tratamiento. Se calculó el riesgo para pacientes entre 30 y 74 años. No se realizó la estimación si la analítica carecía de niveles de glucemia, colesterol total o HDL-c. Se consideró riesgo elevado un riesgo $> 20\%$.

Para la estimación del riesgo de acuerdo con la función de Framingham de Wilson de 1998, se consideró que ningún paciente era fumador y que la PAs estaba entre 120 y 129 mmHg. Se calculó el riesgo únicamente en pacientes entre 30 y 74 años. No se estimó si la analítica carecía de niveles de glucemia, LDL-c o HDL-c. Se consideró como riesgo elevado un riesgo $\geq 10\%$.

Para la estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica según la función Pooled Cohort risk de la ACC/AHA de 2013 se consideró que todos los pacientes presentaban una PAs de 120 mmHg y no recibían tratamiento hipotensor y nunca habían fumado. También se asumió que todos los pacientes eran de raza blanca. Se calculó el riesgo en todas las analíticas de pacientes entre 40 y 79 años. No se realizó la estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular cuando el control bioquímico no disponía de niveles de glucemia que nos permitiera etiquetar la presencia de diabetes, niveles de colesterol total o de HDL-c. Se consideró riesgo elevado una estimación $\geq 7.5\%$.

Al utilizar la ecuación ERICE para estratificar el RCV se consideró que los ningún pacientes estaba recibiendo tratamiento hipotensor y su PAs era < 140 mmHg. También se asumió que ningún paciente era fumador. Se realizó el cálculo en los pacientes de 30 años o mayores que tuvieran valores de glucemia y colesterol total en el control bioquímico. Se consideró RCV elevado una estimación del riesgo $\geq 20\%$.

Para la estimación del RCV de acuerdo a la tabla de estratificación de la guía de hipertensión arterial de la ESH/ESC de 2013 se consideró que los pacientes presentaban una presión arterial normal-alta. Se consideró que un paciente tenía un riesgo elevado si presentaba diabetes, FG estimado por CKD-EPI < 60 mL/min/1.73m² o CAC ≥ 30 mg/g o equivalente.

Para el cálculo de la prevalencia de pacientes con riesgo elevado de acuerdo a cualquiera de las funciones de riesgo utilizadas, cuando un mismo paciente (identificado por el Código de Identificación Personal) disponía de dos o más controles bioquímicos se utilizaron aquellas con riesgo más bajo (primer escenario) y aquella con riesgo más elevado (segundo escenario).

1. RIESGO CARDIOVASCULAR DE ACUERDO CON LA FUNCIÓN SCORE.

La función se estimó en 181.115 analíticas (59.5%). El principal motivo para no estimar el riesgo fue la edad fuera del rango establecido en 106.346 analíticas (34.9%), y en 17.062 analíticas (5.6%) debido a la ausencia de algún parámetro bioquímico. El 59.3% de las analíticas eran de mujeres.

En 28.978 analíticas (16%) el riesgo estimado fue $\geq 5\%$. Por género, el 18.6% de las analíticas de los hombres presentaban un riesgo elevado, mientras que en las mujeres lo alcanzaban el 14.2%, $p < 0.001$.

Para evitar el sesgo debido a la realización de varias analíticas a un mismo paciente, identificamos las analíticas realizadas a un mismo individuo y seleccionamos aquella con mejor perfil cardiovascular y aquella con peor perfil cardiovascular para valorar la prevalencia de RCV elevado en estos dos escenarios. De esta forma identificamos 43.325 pacientes de los 97.470 pacientes incluidos en el análisis (44.4%).

En el primer escenario, la prevalencia de pacientes con RCV elevado fue del 9.8%; 11.3% en hombres y 8.5% en mujeres, $p < 0.001$. En el segundo escenario, la prevalencia de pacientes con RCV elevado era del 20.8%; 23% en hombres y 19% en mujeres, $p < 0.001$.

La prevalencia de RCV elevado en función de la edad y el género en los dos escenarios se muestran en las figuras 51 y 52. Se observa cómo la prevalencia de riesgo elevado aumenta progresivamente con la edad, al igual que el número de pacientes en riesgo de manera similar para hombres y mujeres. El número de hombres en riesgo es el doble que el de mujeres hasta los últimos quinquenios en que las diferencias se minimizan.

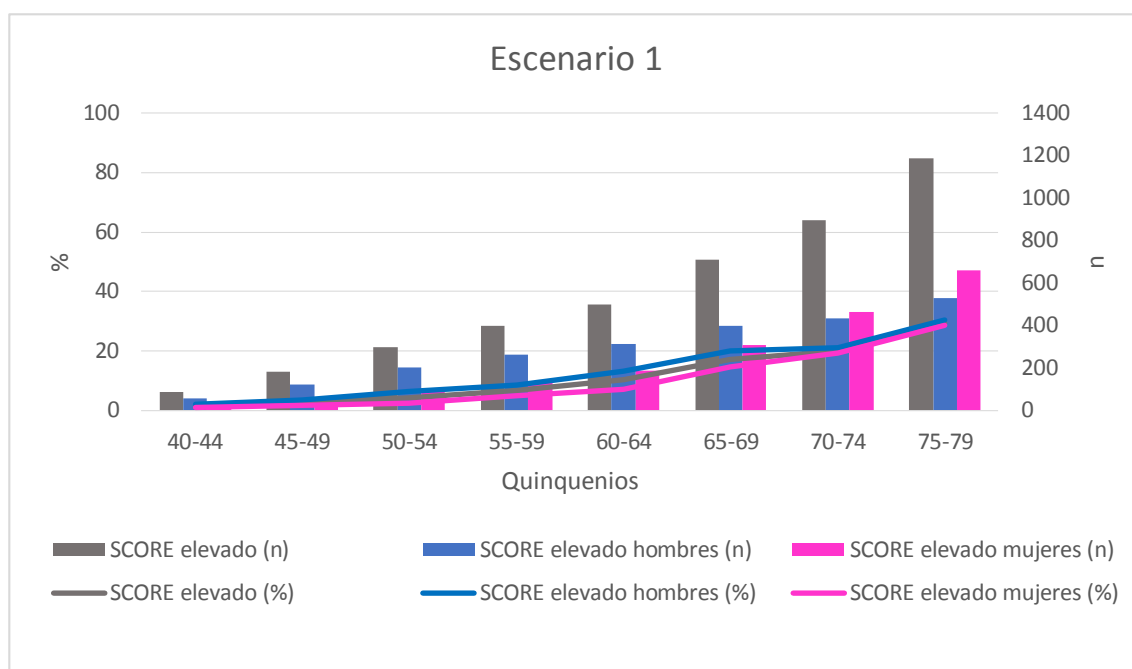


Figura 51.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado por quinquenio y género en el primer escenario.

Las columnas representan número de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado.

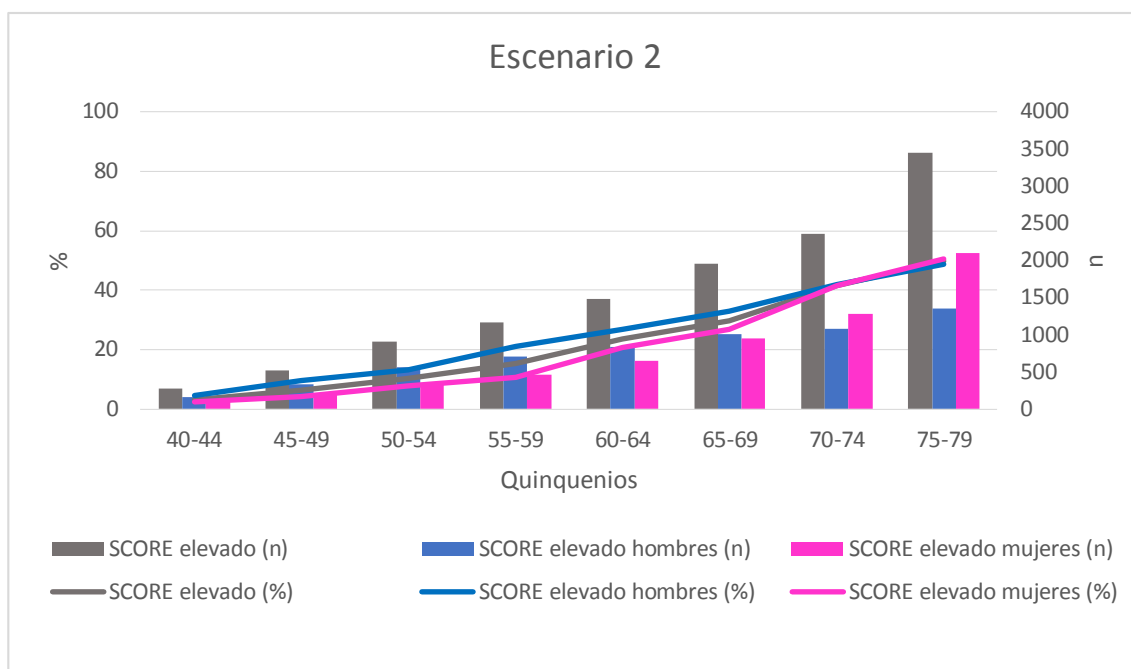


Figura 52.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado por quinquenio y género en el segundo escenario.

Las columnas representan número de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado.

2. RIESGO CARDIOVASCULAR DE ACUERDO CON LA FUNCION DE D'AGOSTINO.

La función del estudio de Framingham de D'Agostino se estimó en 215.199 analíticas (70.7%). El motivo para no realizar la función fue una edad fuera del rango 30-74 años (29.3%). La prevalencia de analíticas con RCV elevado fue del 11.1%. En las analíticas de hombres el RCV estaba elevado en el 25.3%, mientras que en las analíticas de mujeres sólo en el 1.8%, $p < 0.001$. Si identificamos las analíticas realizadas a un mismo individuo y seleccionamos aquella con menor o mayor RCV (escenario 1 o escenario 2), se pudo estratificar el riesgo en 63.271 pacientes (64.9%).

En el primer escenario, la prevalencia de RCV elevado fue del 7%; en hombres la prevalencia fue del 15.2%, mientras que en las mujeres fue de 0.6%, $p < 0.001$.

En el segundo escenario, la prevalencia de RCV elevado fue del 15.1%, en hombres del 27.4% y en mujeres del 4.2%, $p < 0.001$.

En las figuras 53 y 54 se muestra el número de sujetos y la prevalencia en función de los distintos quinquenios y por género. En varones, la prevalencia se incrementa progresivamente desde los 50. Las mujeres muestran una prevalencia muy baja.

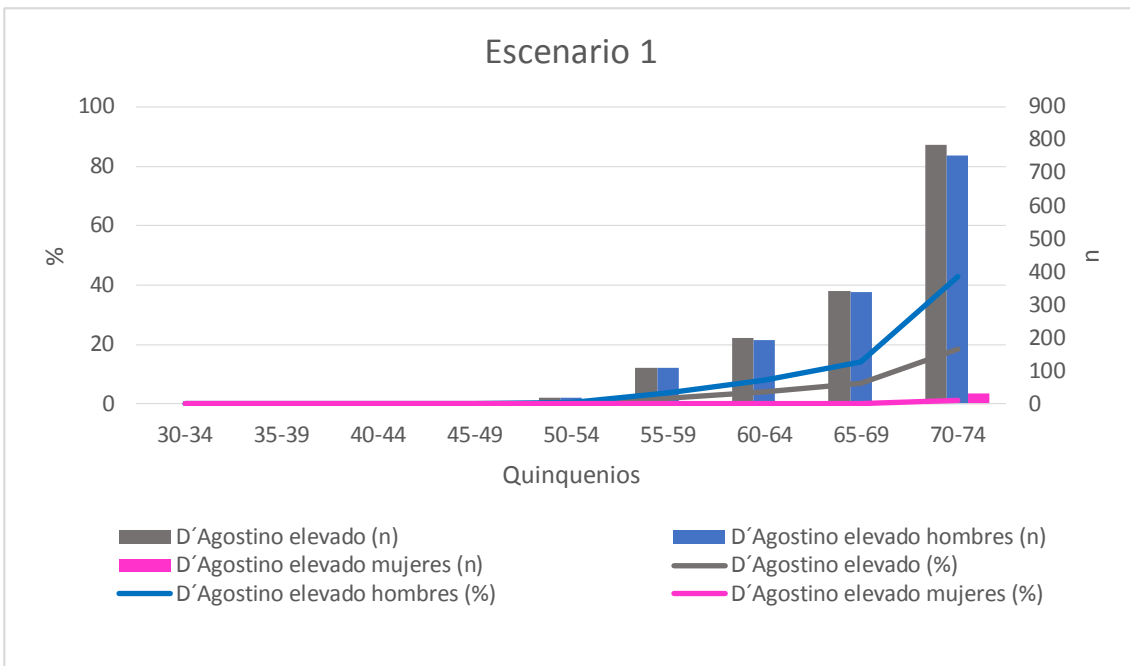


Figura 53.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado por quinquenio y género en el primer escenario.

Las columnas representan número de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado.

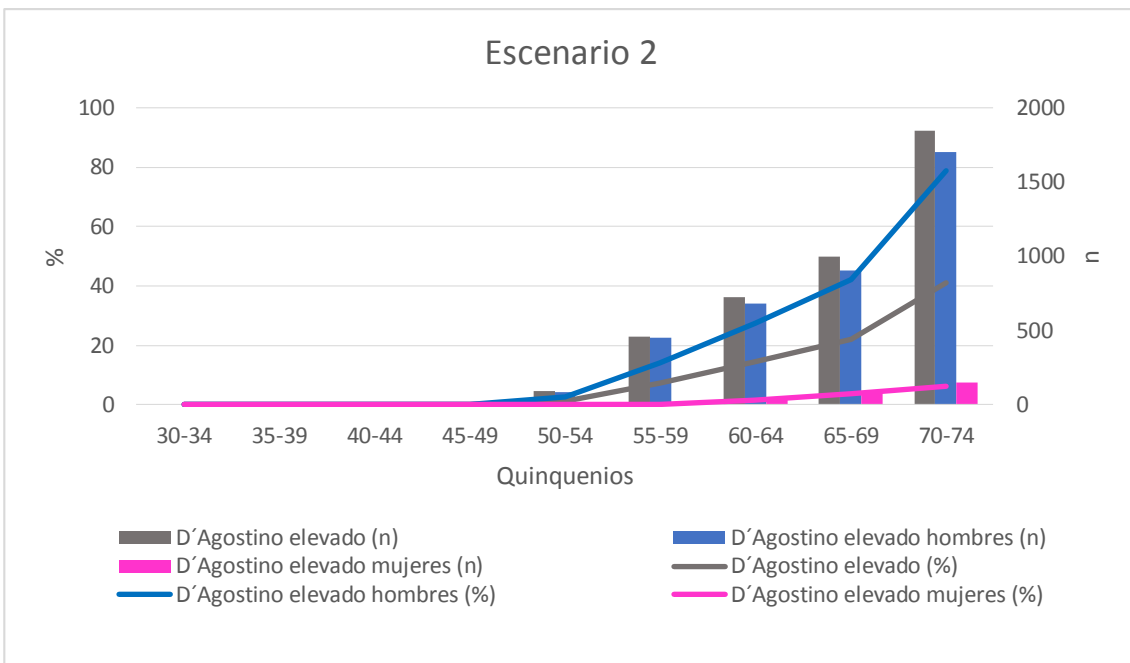


Figura 54.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado por quinquenio y género en el segundo escenario.

Las columnas representan número de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado.

3. RIESGO CORONARIO A 10 AÑOS ESTIMADO DE ACUERDO CON LA FUNCION DE WILSON DEL ESTUDIO DE FRAMINGHAM.

Utilizando la estratificación de FRCV propuesta por Wilson et al. a partir de los resultados del estudio Framingham, se calculó el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años. Esta escala recoge para la estratificación del riesgo la edad, el colesterol total o LDL-colesterol, HDL-colesterol, las cifras de presión arterial, la presencia de diabetes y el tabaquismo. Para el cálculo se tuvieron únicamente en cuenta los parámetros bioquímicos, la edad y el género. Del total de analíticas realizadas, se pudo calcular el riesgo de enfermedad coronaria en 176.626 analíticas (58%), el mayor porcentaje de analíticas perdidas se debió a que no entraron dentro del rango de edad que establecen los autores (30-74 años). El porcentaje de analíticas que alcanzaban un riesgo de enfermedad coronaria a 10 años $\geq 10\%$ fue del 12.8%. El porcentaje de analíticas realizadas a hombres con riesgo elevado fue 20.3% frente al 7.7% de las analíticas realizadas a mujeres, $p < 0.001$.

Estas analíticas correspondían a 78.744 pacientes (80.8% del total). En caso de pacientes con varios controles bioquímicos se calculó la prevalencia bajo los dos escenarios establecidos. Así, en el primer escenario, la prevalencia de pacientes con riesgo $\geq 10\%$ fue del 7.2%, en hombres del 11.8% y en mujeres del 3.6%, $p < 0.001$. Y en el segundo escenario, del 16.6%, en hombres del 23.4% y en mujeres del 11.1%, $p < 0.001$. La prevalencia por quinquenios en función del género se muestra en las figuras 54 y 55. Se observa un incremento progresivo de la prevalencia con la edad, siendo mayor en hombres que en mujeres para cualquier edad.

Tanto la prevalencia como el número de pacientes con riesgo coronario a 10 años superior al 10% van incrementándose con la edad, fundamentalmente por el incremento progresivo del número de varones. En las mujeres, el número y la prevalencia en cada quinquenio se incrementa hasta los 60 años y posteriormente se mantiene estable, siempre muy por debajo de las cifras de los varones. (Figuras 55 y 56).

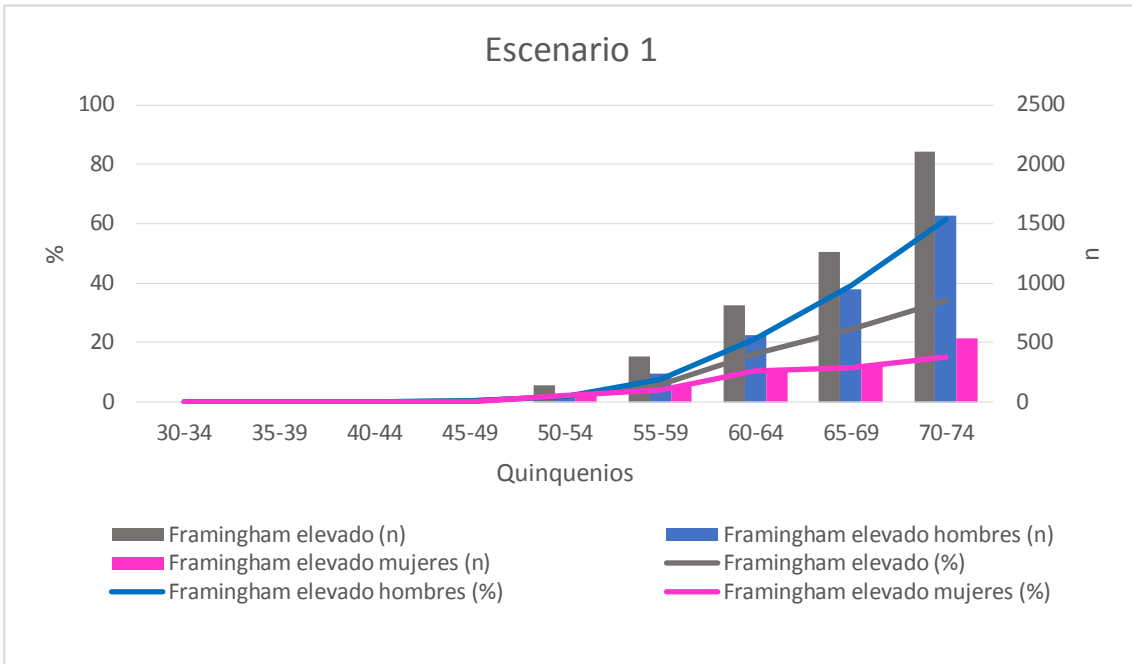


Figura 55.- Prevalencia de riesgo coronario a 10 años elevado de acuerdo con el estudio Framingham por quinquenios y en función del género en el primer escenario.
Las columnas expresan el número de pacientes con riesgo elevado.

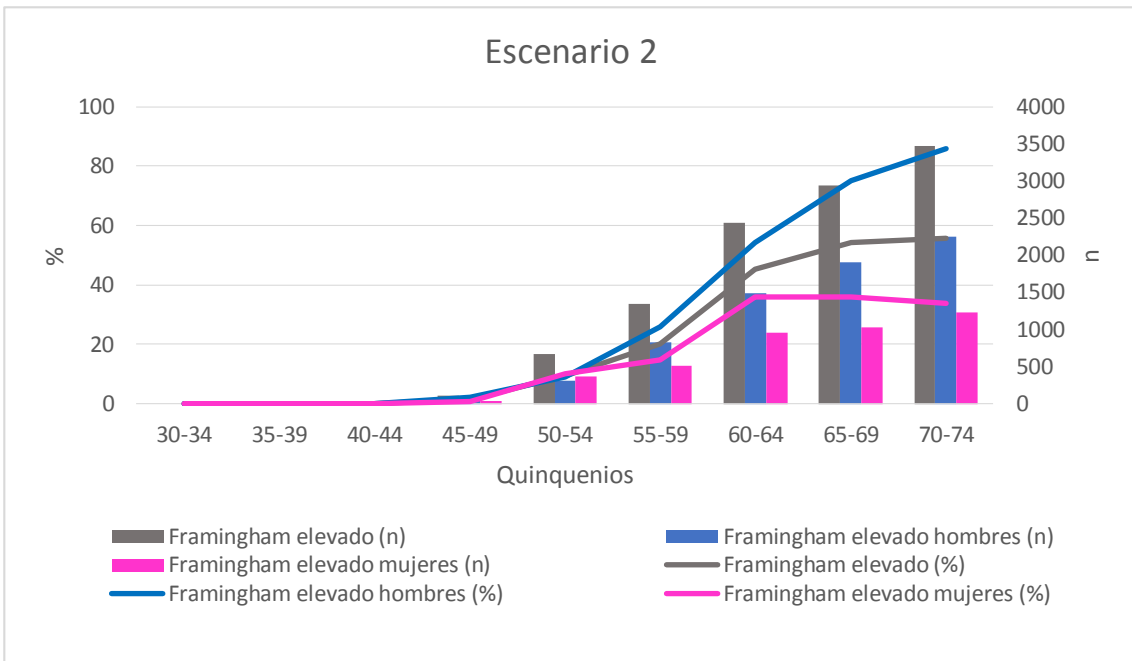


Figura 56.- Prevalencia de riesgo coronario a 10 años elevado de acuerdo con el estudio Framingham por quinquenios y en función del género en el segundo escenario.
Las columnas expresan el número de pacientes con riesgo elevado.

4. RIESGO CARDIOVACULAR DE ACUERDO CON LA FUNCION POOLED COHORT RISK RECOMENDADA POR LA AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA) Y EL AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (ACC).

De acuerdo con las guías americanas de la ACC y AHA, se pudo realizar la estimación del riesgo de evento aterosclerótico mayor en 157.044 analíticas (51.6%). De ellas, el 36.8% alcanzaron un valor $\geq 7.5\%$, considerado como RCV global elevado. Cuando identificamos pacientes individuales, la ecuación fue aplicada en 54.305 pacientes (55.7%), el mayor porcentaje de pérdidas se produjo al excluir pacientes menores de 40 años y aquellos con edad igual o superior a 80 años (32.379 pacientes, 33.2%), el resto de pérdidas fueron por no disponer de algún dato bioquímico. La prevalencia bajo los dos escenarios propuestos en el caso de varios controles bioquímicos realizados a un mismo paciente fue 31.6% en el primer escenario, mientras que en el segundo ascendió a 35.7%. Por género, en la prevalencia de riesgo elevado en el primer escenario para los hombres fue 38.5 y para las mujeres 26.3%, $p < 0.001$; mientras que en el segundo escenario las prevalencias fueron del 43.8% y del 29.5% para hombres y mujeres, respectivamente ($p < 0.001$). Por quinquenios, se observa un incremento progresivo de la prevalencia de pacientes con RCV elevado que alcanza el 100% en los varones a los 65 años y en las mujeres a los 70 años. La prevalencia en las mujeres sigue el mismo comportamiento que en los hombres pero se retrasa 10 años, entre los 65 y los 70, en ambos escenarios.

En cuanto al quinquenio con mayor número de pacientes con RCV elevado en varones es el de 65 a 69 años y en las mujeres el de 75 a 79 años. El aumento progresivo del número de mujeres con RCV elevado, contribuye a que en conjunto entre los 75 y 79 años sea donde más número de pacientes presentan un RCV elevado. Si bien el mayor incremento en el número de pacientes se produce entre los 55 y los 60 años, donde el número de pacientes en riesgo se multiplica por tres. (Figuras 57 y 58).

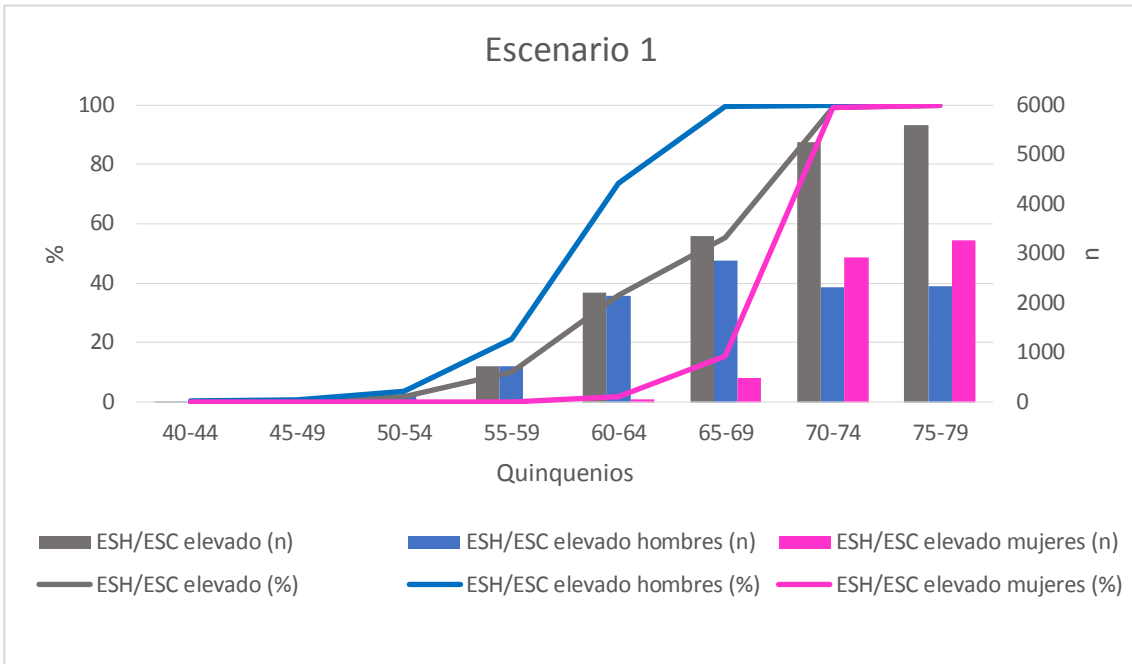


Figura 57.- Prevalencia de riesgo cardiovascular elevado de acuerdo a la ACC/AHA por quinquenios y en función del género en el primer escenario.
Las columnas expresan el número de pacientes con riesgo elevado.

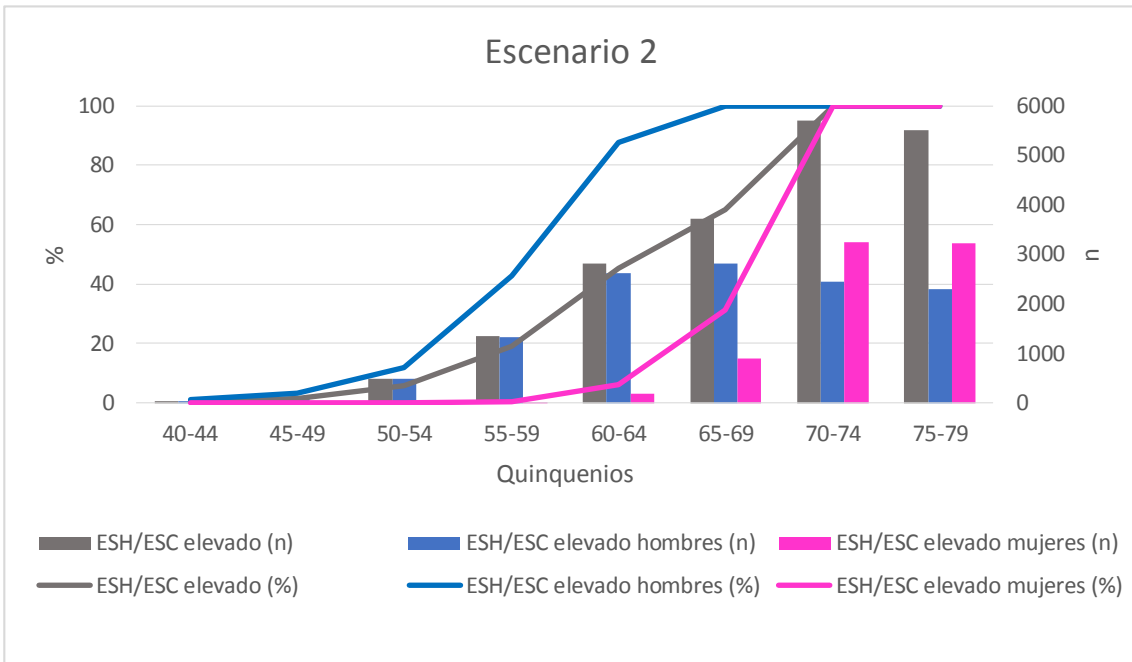


Figura 58.- Prevalencia de riesgo cardiovascular elevado de acuerdo a la ACC/AHA por quinquenios y en función del género en el segundo escenario.
Las columnas expresan el número de pacientes con riesgo elevado.

5. RIESGO CARDIOVASCULAR DE ACUERDO CON LA ECUACIÓN ERICE.

Se estratificó el riesgo de acuerdo a la ecuación ERICE en 250.482 analíticas (82.3%). No se realizó la estratificación en 24.652 analíticas (8.1%) de pacientes <30 años, en 22.367 (7.3%) por carecer de glucemia y en 8.402 analíticas (2.8%) por carecer de colesterol total.

Presentaban un riesgo a 10 años $\geq 20\%$ el 18.1% de las analíticas solicitadas desde Atención Primaria. Por género, las analíticas de hombres presentaban un RCV elevado en el 16.7% y en las mujeres en el 19% de las analíticas, $p < 0.001$.

Para calcular la prevalencia en pacientes únicos, seleccionamos el mejor y el peor control analítico en el caso de varios controles realizados a un mismo paciente. Identificamos 82.938 pacientes (85.1%). En el primer escenario, la prevalencia de RCV elevado fue del 14.2%, 12.9% en hombres y 15.2% en mujeres, $p < 0.001$. La prevalencia en función del género en los distintos quinquenios se muestra en la figura 59. En el segundo escenario, la prevalencia de RCV elevado fue del 18.5%, 16.8% en hombres y 19.9% en mujeres, $p < 0.001$. La prevalencia en función del género en los distintos quinquenios se muestra en la figura 60.

Con los datos que disponemos para la realización de la estratificación, vemos que la edad es el mayor determinante de RCV elevado. Siendo el RCV elevado en el 100% de los pacientes a partir de los 80 años.

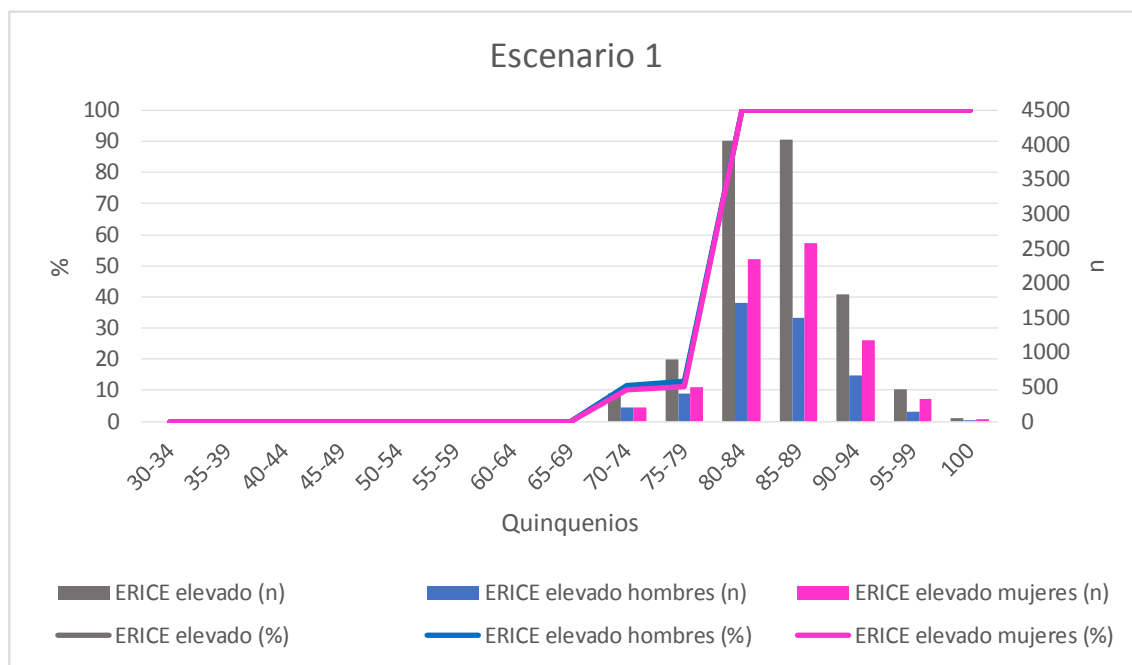


Figura 59.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado por quinquenio y género en el primer escenario.

Las columnas representan número de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado.

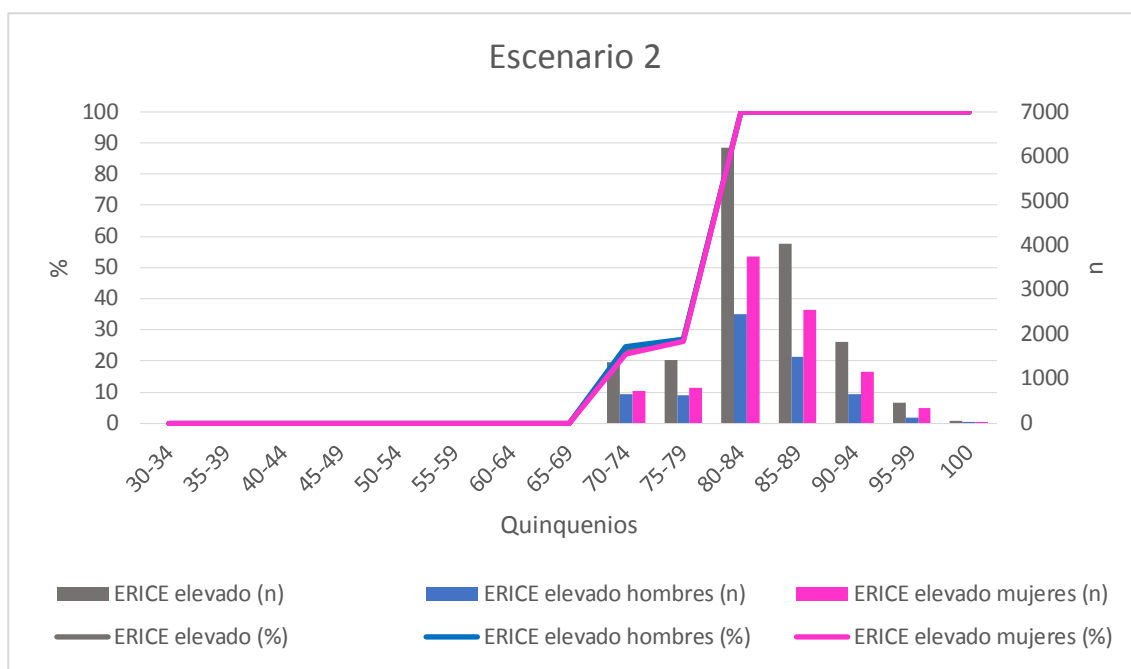


Figura 60.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado por quinquenio y género en el segundo escenario.

Las columnas representan número de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado.

6. RIESGO CARDIOVASCULAR DE ACUERDO CON LAS GUÍAS EUROPEAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CARDIOLOGÍA.

Se estratificó el riesgo en las 304.523 analíticas pertenecientes a los 97.740 pacientes del estudio.

De acuerdo con las guías europeas de hipertensión arterial y cardiología, 46.862 analíticas (15.4%) estratificarían al paciente con un RCV elevado o muy elevado. Por géneros, las analíticas de hombres alcanzaban un riesgo elevado en el 17.2% de los controles y en las de mujeres lo alcanzan el 24.3%, $p < 0.001$. Si analizamos la prevalencia sobre pacientes únicos, en los dos escenarios propuestos, en el primer escenario más benévolo, de acuerdo con la analítica con mejor perfil cardiovascular, serían estratificados con RCV elevado o muy elevado el 7% (8% de los hombres y 6.3% de las mujeres, $p < 0.001$), mientras que en el segundo escenario, alcanzarían un RCV elevado o muy elevado el 20.5% de los pacientes (21.4% de los hombres y 19.7% de las mujeres, $p < 0.001$). (Figuras 61 y 62).

El principal criterio para estratificar a un paciente con RCV elevado fue la presencia de un FG estimado disminuido en 25.009 analíticas (53.4%) de los controles bioquímicos y el segundo, en 19.843 analíticas (42.3%), la diabetes mellitus. La presencia de CAC ≥ 30 mg/g o equivalente sirvió para estratificar el RCV como elevado en 4.846 analíticas (10.3%), pero sólo estaba cuantificada en el 33.8% de las analíticas con riesgo elevado.

La prevalencia y número de pacientes con RCV elevado o muy elevado global y por géneros en función de la edad se muestra en las figuras 59 y 60, cada figura representa la prevalencia en cada uno de los dos escenarios. En ambos escenarios se observa un aumento de la prevalencia con la edad, presentando los hombres prevalencias ligeramente superiores a las de las mujeres.

El mayor número de pacientes con RCV elevado se encuentra entre los 80 y 84 años (1.258 pacientes en el primer escenario y 3.551 en el segundo).

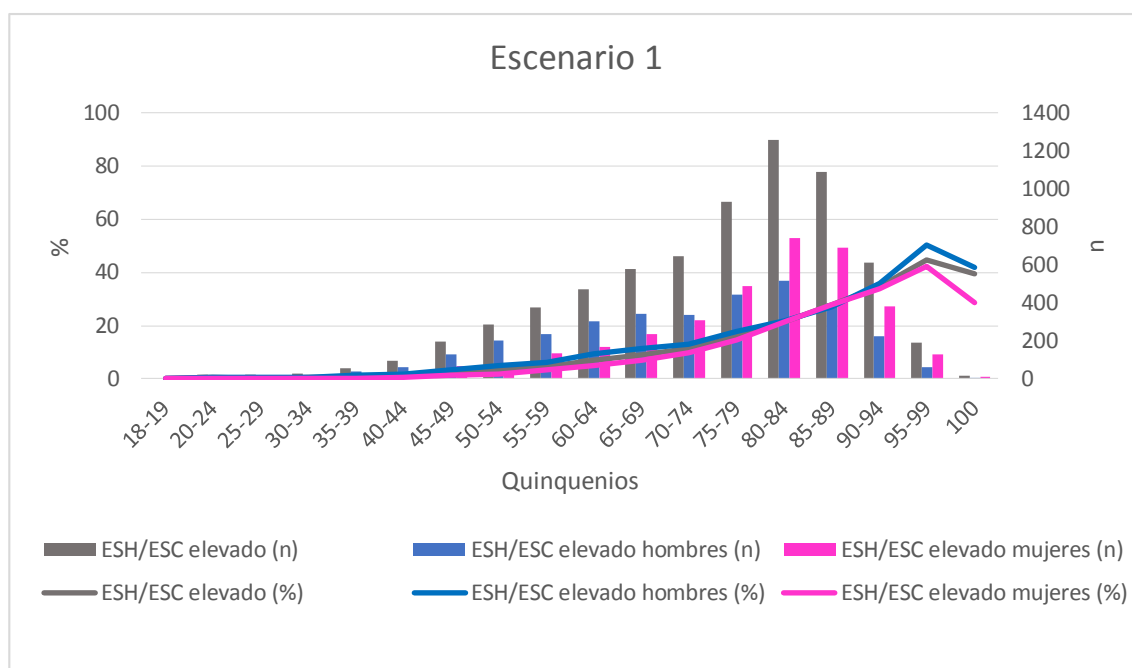


Figura 61.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado por quinquenio y género en el primer escenario.

Las columnas representan número de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado.

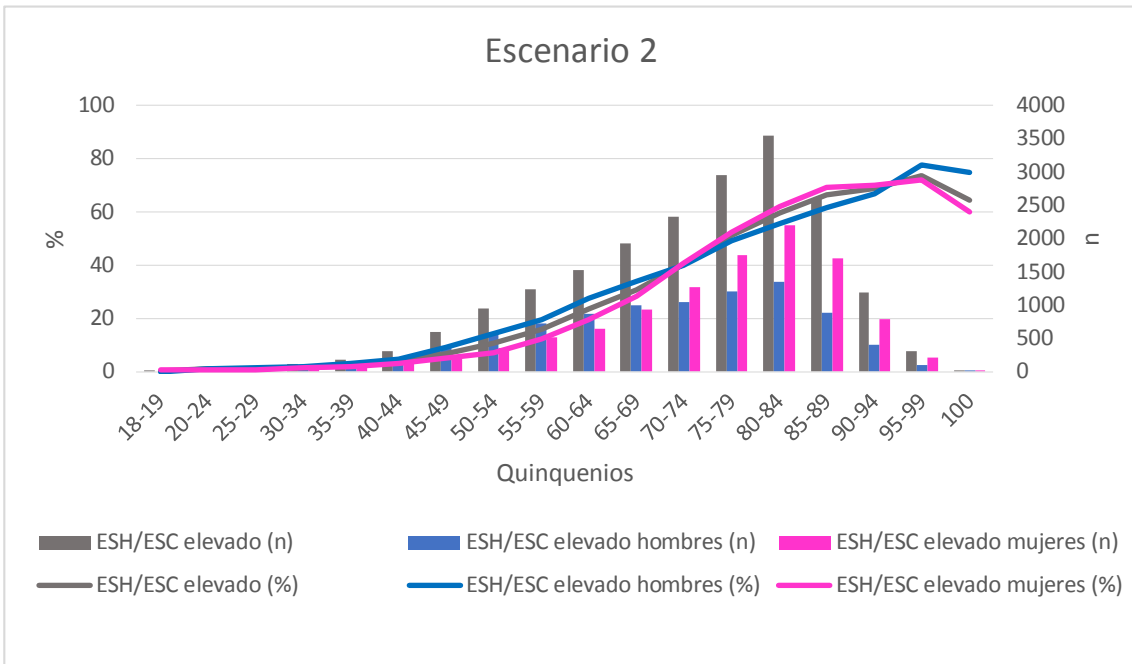


Figura 62.- Prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado por quinquenio y género en el segundo escenario.

Las columnas representan número de pacientes con riesgo cardiovascular elevado o muy elevado.

RESUMEN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN FUNCIÓN DEL MODELO UTILIZADO PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.-

En la tabla 17 se muestra un resumen del número y porcentaje total de analíticas y pacientes que fueron estratificados por cada una de las funciones de riesgo utilizadas y la prevalencia global de riesgo elevado en el primer y segundo escenarios.

FUNCIÓN (rango de edad)	Analíticas n(%)	Pacientes n(%)	PREVALENCIA DE RCV ELEVADO (%)	
			Primer escenario	Segundo escenario
SCORE 2012 (40-74)	173.298 (56.9)	51.806 (53.2)	5.8	16.6
D´AGOSTINO 2008 (30-74)	215.199 (70.7)	67.282 (69)	7	15.1
WILSON 1998 (30-74)	176.626 (58)	63.271 (64.9)	7.2	16.2
POOLED COHORT RISK 2014 (40-79)	157.044 (51.6)	54.305 (55.7)	31.6	35.7
ERICE (>30)	250.482 (82.3)	82.938 (85.1)	14.2	18.5
ESH/ESCH 2013 (todas)	304.523 (100)	97.470 (100)	7	20.5

Tabla 17.- Resumen de las funciones de riesgo analizadas.

CONCORDANCIA ENTRE LA FUNCIÓN SCORE Y LAS FUNCIONES DE FRAMINGHAM PARA ESTRATIFICAR LOS PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR ELEVADO.

Para valorar el grado de concordancia entre las funciones derivadas del estudio de Framingham (Wilson y D'Agostino) y la función SCORE a través de las analíticas analizadas se seleccionaron las analíticas de pacientes entre 40 y 74 años y se calculó el índice kappa.

El índice kappa entre la función SCORE y la función de Framingham de Wilson fue 0.39, $p < 0.001$. (Tabla 18). El índice kappa entre la función SCORE y la función de Framingham de D'Agostino fue 0.35, $p < 0.001$.

		FUNCIÓN DE FRAMINGHAM DE WILSON		
FUNCIÓN SCORE		RCV normal-moderado	RCV elevado	Total
	RCV normal-moderado	132.310 (80.6%)	14.297 (8.7%)	146.607 (89.3%)
	RCV elevado	7.788 (4.7%)	9.758 (5.9%)	17.546 (10.7%)
	Total	140.098 (85.3%)	24.055 (14.7%)	164.153 (100%)

Tabla 18.- Concordancia entre la función SCORE y la función de Framingham propuesta por Wilson. Las casillas muestran número de analíticas y porcentaje sobre el total.

		FUNCIÓN DE FRAMINGHAM DE D'AGOSTINO		
FUNCIÓN SCORE		RCV normal-moderado	RCV elevado	Total
	RCV normal-moderado	171.367 (87%)	4.745 (2.4%)	176.112 (89.4%)
	RCV elevado	14.564 (7.4%)	6.279 (3.2%)	20.843 (10.6%)
	Total	185.931 (94.4%)	11.024 (5.6%)	196.955 (100%)

Tabla 19.- Concordancia entre la función SCORE y la función de Framingham propuesta por D'Agostino.

Las casillas muestran número de analíticas y porcentaje sobre el total

NECESIDAD DE TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN POBLACIÓN CON RIESGO CARDIOVASCULAR ELEVADO.

Actualmente conocemos la relación que existe entre los niveles de LDL-c y la aparición de eventos cardiovasculares. El uso de estatinas reduce de manera significativa los niveles de LDL-c y además reduce el riesgo de muerte cardiovascular. Un descenso de 1 mmol/L (38.6 mg/dL) en los niveles de LDL-c se asocia con una reducción del riesgo relativo de presentar un evento cardiovascular del 20% al 25%, incluso para pacientes con niveles en el rango de la normalidad (426). Por este motivo, las principales guías de prevención de RCV establecen unas recomendaciones para iniciar tratamiento con fármacos hipolipemiantes, con el objetivo de reducir el número de eventos cardiovasculares (50, 422). Siguiendo estas recomendaciones hemos calculado el porcentaje de pacientes que necesitarían iniciar tratamiento con estatinas tras realizarse un control analítico de acuerdo con las guías de la ACC/AHA, las guías europeas de prevención cardiovascular y las guías KDIGO para el manejo de lípidos.

a) Necesidad de inicio de estatinas según las recomendaciones de la ACC/AHA.

De acuerdo con las recomendaciones de las guías publicadas en 2013 por la ACC/AHA para el manejo del colesterol, se recomienda el empleo de estatinas en prevención primaria en los pacientes con LDL-colesterol ≥ 190 mg/dL, en diabéticos entre 40 y 75 años con LDL-colesterol entre 70 y 189 mg/dL y en pacientes no diabéticos con riesgo a 10 años $\geq 7.5\%$ y LDL-colesterol entre 70 y 189 mg/dL y en prevención secundaria en todos los casos (422).

Para el análisis de la necesidad de inicio de tratamiento con estatinas en función de los criterios de la ACC/AHA, se seleccionaron 231.194 analíticas (75.9%). El primer motivo de pérdida fue la ausencia de niveles de LDL-c (18.7%). Las analíticas de pacientes de 80 años o superior (13.9%) fueron excluidas independientemente del nivel de LDL-c. De acuerdo a las recomendaciones de la ACC/AHA, se necesitaría iniciar tratamiento con estatinas tras recibir el resultado bioquímico en el 36.5% de las ocasiones, en las analíticas pertenecientes a hombres sería en el 44.5% mientras que en las analíticas de mujeres en el 31.3%, $p < 0.001$.

En el caso de pacientes con varios controles de LDL-c, se analizaron los datos en función del mejor y del peor resultado. Identificamos 84.077 pacientes (86.3%). En el primer escenario precisarían tratamiento con estatinas el 27.5% (31.2% de los varones y 24.2% de las mujeres, $p < 0.001$), mientras que en el segundo escenario precisarían tratamiento con estatinas el 35.7% (42.4% de los varones y 30.5% de las mujeres, $p < 0.001$).

En las figuras 63 y 64 se muestra el número y el porcentaje de pacientes que precisarían iniciar tratamiento con estatinas en los diferentes quinquenios en función del género y en los dos escenarios descritos cuando un mismo paciente presentaba varios controles bioquímicos. Para cualquier quinquenio, el porcentaje de varones que precisa iniciar tratamiento con estatinas es superior al de las mujeres, excepto en los dos últimos donde se igualan. En las mujeres, la necesidad de iniciar tratamiento con estatinas no es relevante hasta los 70 años, mientras que la necesidad de iniciar tratamiento con estatinas en los hombres se eleva de manera importante a partir de los 60 años, independientemente del escenario escogido.

b) Necesidad de inicio de estatinas según las recomendaciones de la guía europea de prevención cardiovascular.

De acuerdo con las guías europeas de prevención cardiovascular de 2012, necesitarían iniciar tratamiento hipolipemiante aquellos pacientes <75 años con un riesgo calculado por la función SCORE $\geq 5\%$ y niveles de LDL-c ≥ 100 mg/dL (50).

Del total de analíticas, se analizó la necesidad de iniciar tratamiento con estatinas tras la realización de un control bioquímico en 239.851 analíticas (78.8%) pertenecientes a pacientes <75 años. Habría que iniciar tratamiento con estatinas en el 4.4% de las ocasiones (5.8% en el caso de analíticas de hombres y 3.6% de mujeres, $p < 0.001$).

En el caso de pacientes con varios controles de LDL-c, se analizaron los datos en función del mejor y del peor resultado. Identificamos 79.193 pacientes (81.2%). En el primer escenario precisarían iniciar tratamiento con estatinas el 2% (2.6% de los varones y 1.5% de las mujeres, $p < 0.001$), mientras que en el segundo escenario precisarían tratamiento con estatinas el 5.7% (7.1% de los varones y 4.5% de las mujeres, $p < 0.001$).

En las figuras 65 y 66 se muestran los porcentajes de necesidad de iniciar tratamiento con estatinas en los diferentes quinquenios en función del género y en los dos escenarios descritos cuando un mismo paciente presentaba varios controles bioquímicos. Para cualquier quinquenio el porcentaje de varones que precisa iniciar tratamiento con estatinas es superior al de las mujeres. El comportamiento con la edad es similar para hombres y mujeres, aumentando de forma progresiva hasta los 75 años.

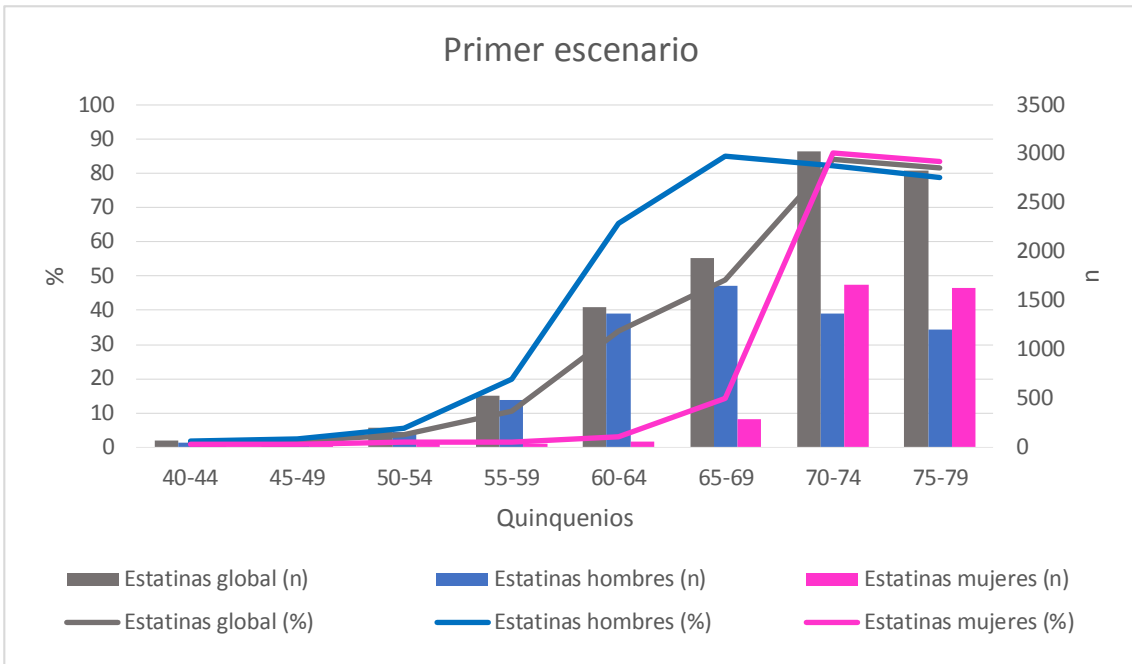


Figura 63.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías de la ACC/AHA, en función de quinquenios y género en el primer escenario.

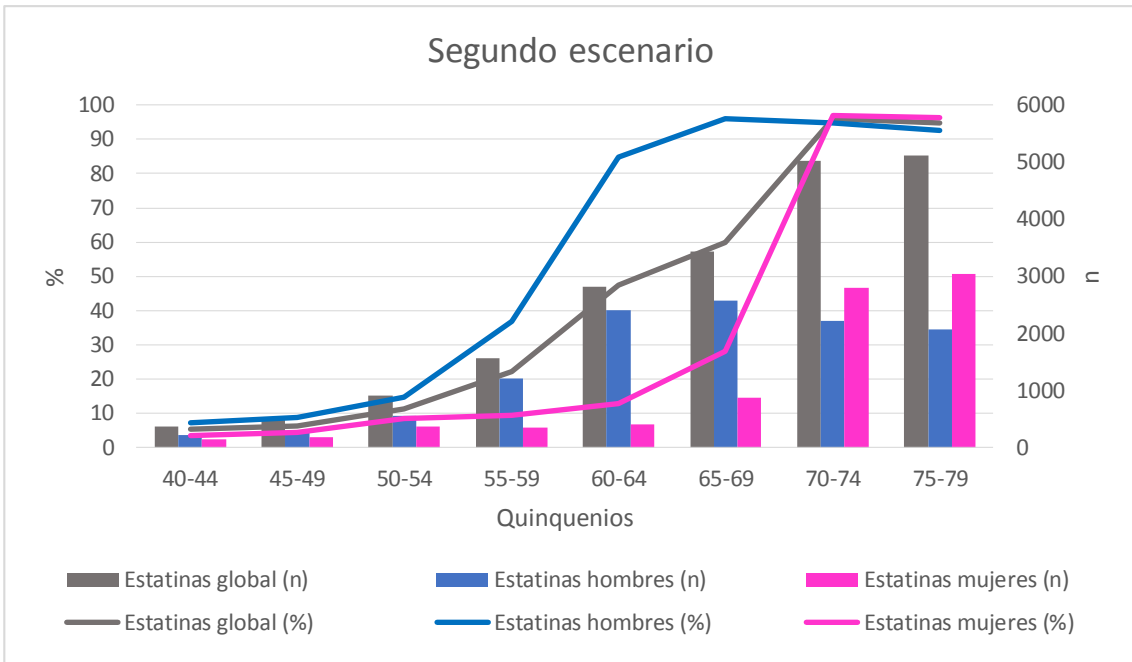


Figura 64.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías de la ACC/AHA, en función de quinquenios y género en el segundo escenario.

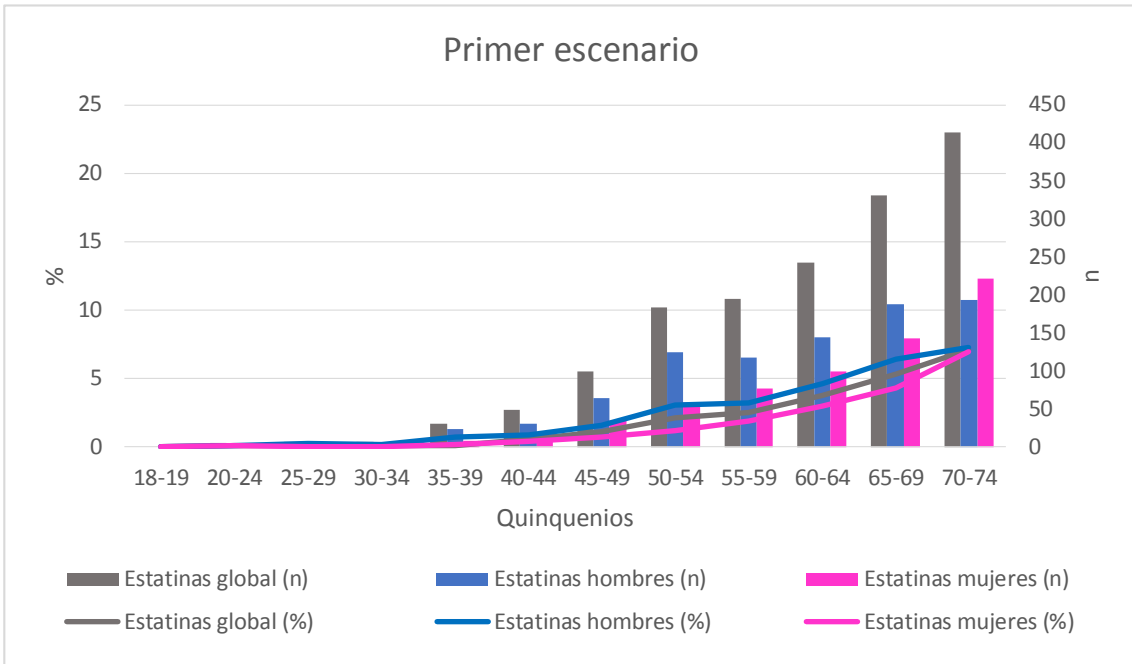


Figura 65.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías europeas de prevención cardiovascular, en función de quinquenios y género en el primer escenario.

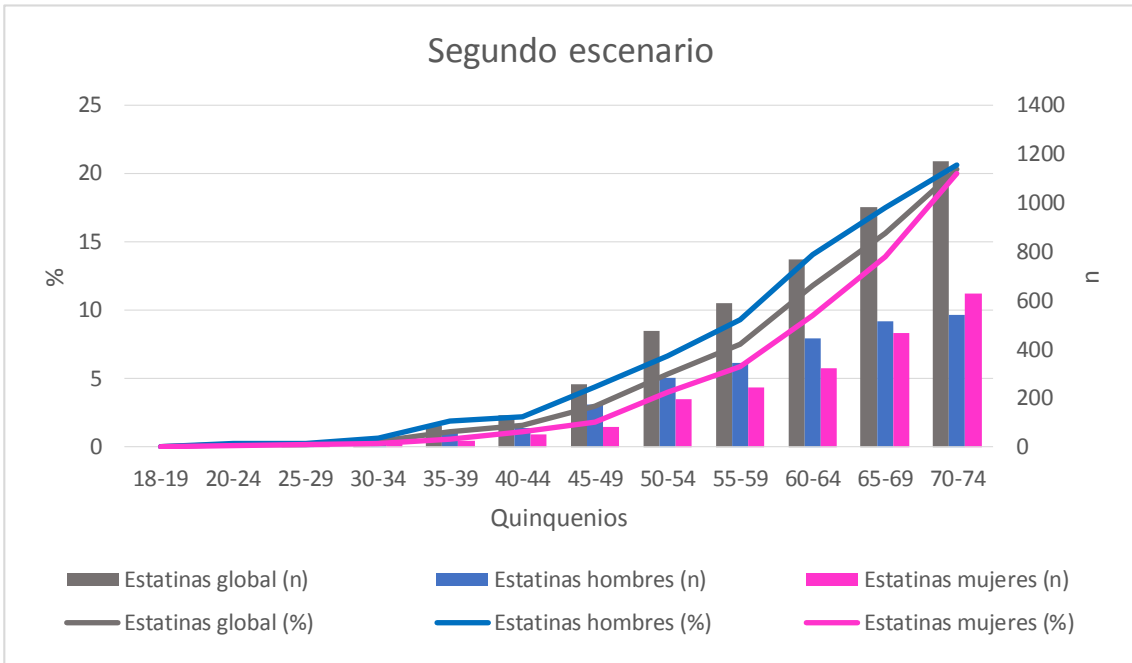


Figura 66.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías europeas de prevención cardiovascular, en función de quinquenios y género en el segundo escenario.

De acuerdo con las guías europeas de prevención cardiovascular de 2012, necesitarían iniciar tratamiento hipolipemiante aquellos pacientes <75 años con un riesgo calculado por la función SCORE $\geq 5\%$ y niveles de LDL-c ≥ 100 mg/dL (50).

Del total de analíticas, se analizó la necesidad de iniciar tratamiento con estatinas tras la realización de un control bioquímico en 239.851 analíticas (78.8%) pertenecientes a pacientes <75 años. Habría que iniciar tratamiento con estatinas en el 4.4% de las ocasiones (5.8% en el caso de analíticas de hombres y 3.6% de mujeres, $p < 0.001$).

En el caso de pacientes con varios controles de LDL-c, se analizaron los datos en función del mejor y del peor resultado. Identificamos 79.193 pacientes (81.2%). En el primer escenario precisarían iniciar tratamiento con estatinas el 2% (2.6% de los varones y 1.5% de las mujeres, $p < 0.001$), mientras que en el segundo escenario precisarían tratamiento con estatinas el 5.7% (7.1% de los varones y 4.5% de las mujeres, $p < 0.001$).

En las figuras 62 y 63 se muestran los porcentajes de necesidad de iniciar tratamiento con estatinas en los diferentes quinquenios en función del género y en los dos escenarios descritos cuando un mismo paciente presentaba varios controles bioquímicos. Para cualquier quinquenio el porcentaje de varones que precisa iniciar tratamiento con estatinas es superior al de las mujeres. El comportamiento con la edad es similar para hombres y mujeres, aumentando de forma progresiva hasta los 75 años.

c) Necesidad de inicio de estatinas según las recomendaciones de la KDIGO.

Las guías KDIGO para el manejo de la dislipemia en pacientes con ERC recomiendan el uso de estatinas en pacientes ≥ 50 años con ERC (FG estimado disminuido o CAC elevado), y en pacientes entre 18 y 49 años si son diabéticos o tienen un riesgo a 10 años elevado (423). Con estas premisas, tras la realización de los controles bioquímicos analizados se necesitaría iniciar tratamiento con estatinas en el 11.8% de los casos (11.3% si son analíticas de hombres y 12.1% de las analíticas de mujeres, $p < 0.001$). Si identificamos pacientes individuales a través del código de identificación individual y en caso de varios controles de un mismo individuo realizamos los análisis bajo los dos escenarios, la necesidad de iniciar tratamiento con estatinas se establecería en el 9.9% (9.3% de varones y 10.3% de mujeres, $p < 0.001$) y en el 10% (9.2% en varones y 10.6% en mujeres, $p < 0.001$).

La necesidad de inicio de tratamiento con estatinas por edad y género se muestra en la figuras 67 y 68.

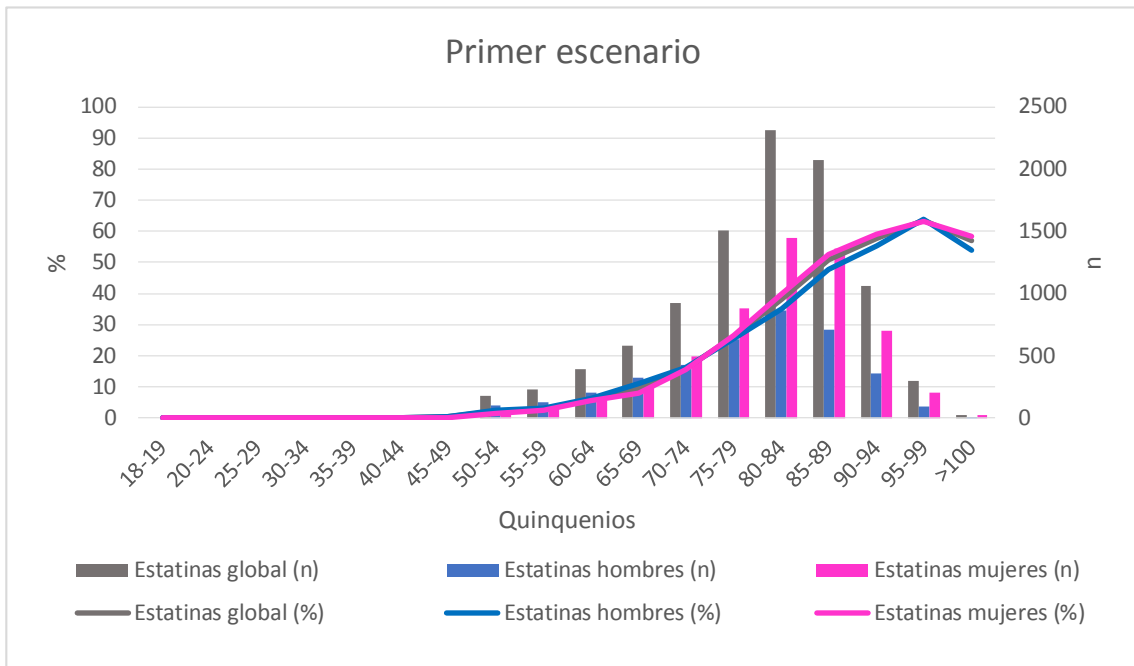


Figura 67.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías KDIGO, en función de quinquenios y género en el primer escenario.

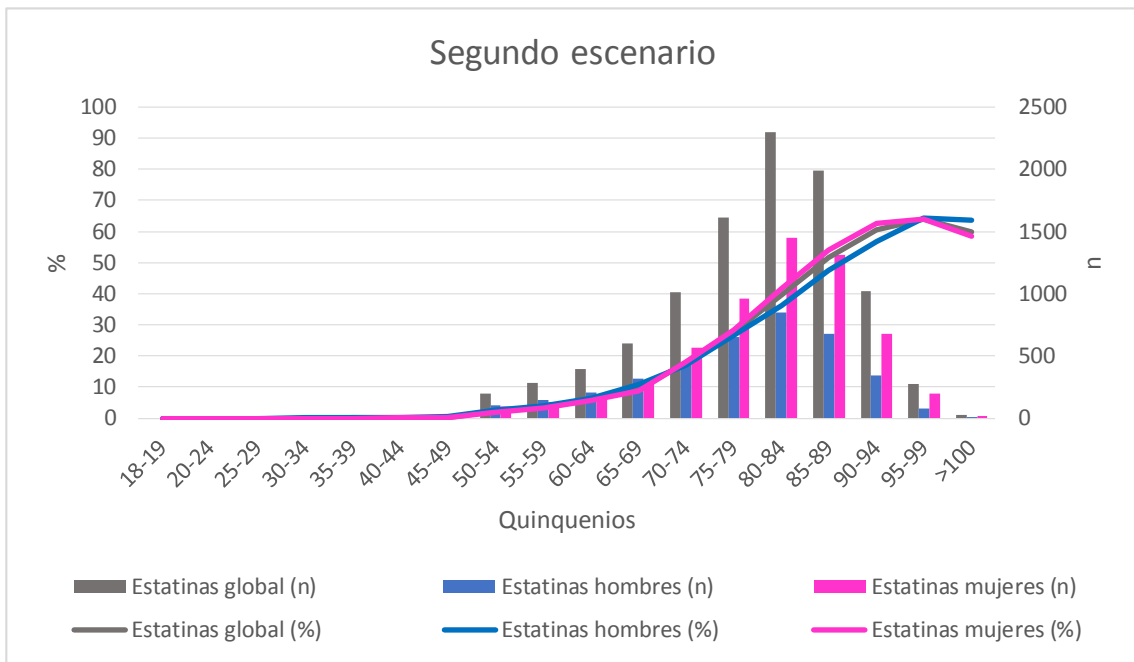


Figura 68.- Necesidad de inicio de tratamiento con estatinas según las guías KDIGO, en función de quinquenios y género en el segundo escenario.

Relación entre las guías sobre la necesidad de tratamiento con estatinas.-

a) Concordancia entre la guía ACC/AHA y la guía europea de prevención cardiovascular.

Seleccionamos todas las analíticas pertenecientes a pacientes con edad comprendida entre 40 y 75 años. Calculamos el índice kappa de correlación entre la indicación del uso de estatinas de acuerdo a las guías de la ACC/AHA y la guía europea.

		ACC/AHA		Total
		No	Si	
Guía europea	No	5.520 (31.2%)	5.721 (32.3%)	11.241 (63.5%)
	Si	0 (0%)	6.448 (36.5%)	6.448 (36.5%)
Total		5.520 (31.2%)	12.169 (68.8%)	17.689 (100%)

Tabla 20.- Concordancia entre la guía de la ACC/AHA y la guía europea de prevención cardiovascular sobre la necesidad de inicio de tratamiento con estatinas.

El índice kappa fue 0.41, $p < 0.001$ (tabla 20)

b) Concordancia entre la guía ACC/AHA y la guía KDIGO de lípidos.

Seleccionamos todas las analíticas pertenecientes a pacientes con edad comprendida entre 50 y 79 años con ERC en los que las guías KDIGO recomiendan iniciar tratamiento con estatinas y determinamos el porcentaje de pacientes que iniciarían el tratamiento de acuerdo con los criterios de la ACC/AHA.

		ACC/AHA		Total
		No	Si	
KDIGO	Si	2.848 (40%)	4.277 (60%)	7.125 (100%)

Tabla 21.- Porcentaje de pacientes que mantienen la prescripción de estatinas de acuerdo con la guía de la ACC/AHA.

c) Concordancia entre la guía europea de prevención cardiovascular y la guía KDIGO de lípidos.

Seleccionamos todas las analíticas pertenecientes a pacientes con edad comprendida entre 50 y 79 años con ERC en los que las guías KDIGO recomiendan iniciar tratamiento con estatinas y determinamos el porcentaje de pacientes que iniciarían el tratamiento de acuerdo con los criterios de la guía europea de prevención cardiovascular.

		Guía europea		Total
		No	Si	
KDIGO	Si	3.469 (46.7%)	3.961 (53.3%)	7.430 (100%)

Tabla 22.- Porcentaje de pacientes que mantienen la prescripción de estatinas de acuerdo con la guía europea de prevención cardiovascular.

En los pacientes con ERC, las guías sobre el manejo de lípidos de la KDIGO recomiendan el uso de estatinas en un porcentaje superior a las otras guías analizadas, tanto la guía europea de prevención cardiovascular como la guía americana sobre tratamiento del colesterol.

En el 67.7% de los controles analíticos la indicación o no del uso de estatinas por la guía ACC/AHA y la guía europea era coincidente. Pero en el 32.3% en que la guía ACC/AHA recomendaba el uso de estatinas, éste no estaba indicado por las guías europeas.

Analizamos las diferencias entre los pacientes clasificados de forma distinta por las guías KDIGO y de la ACC/AHA sobre la necesidad de tratamiento con estatinas. En la tabla 23 se observa como los pacientes coincidentes son mayores y con mayor proporción de hombres. Existe una mayor prevalencia de diabetes y dislipemia. La prevalencia de RCV elevado por cualquiera de las funciones utilizadas es mayor en los pacientes coincidentes. La función renal en cuanto a FG estimado y CAC era similar en ambos grupos.

	ACC/AHA no (n=2.848)	ACC/AHA si (n=4.277)	p
Edad (años)	62.7±6.5	69±4.9	<0.001
Hombres (%)	31.1	53.5	<0.001
Glucosa (mg/dL)	108.8±35.4	117.7±43.6	<0.001
GBA (%)	26.8	27.2	<0.001
DM (%)	16.5	26.3	<0.001
Creatinina (mg/dL)	1.26±0.81	1.23±0.56	0.059
FGe (mL/min/1.73m ²)	58.3±19.8	57.3±16.7	0.025
FGe 30-59 (%)	72.8	76.2	<0.001
FGe <30 (%)	4.7	2.8	<0.001
CAC	137.3±430.9	138.7±431.4	0.93
A2 (%)	51.4	45.9	0.004
A3 (%)	9.7	9.7	1
Colesterol total	180.6±44	199.5±39.1	<0.001
HDL-c	55.1±16.7	51.7±14.3	NS
LDL-c	99.5±38.1	119.8±34.4	<0.001
Triglicéridos	130.5±61.5	140.2±63.8	<0.001
Dislipemia (%)	70.9	76.5	<0.001
SCORE ≥5 (%)	84	90.1	<0.001
Pooled cohort risk ≥7.5 (%)	21.2	98	<0.001
Framingham 2008 elevado (%)	7.2	28.2	<0.001
Framingham 1998 elevado (%)	16.9	52.8	<0.001

Tabla 23.- Diferencias entre los pacientes reclasificados por la guía ACC/AHA de forma distinta por las guías sobre la indicación de tratamiento con estatinas.

FGe: filtrado glomerular estimado. CAC: cociente albúmina/creatinina. A2: grado 2 de albuminuria. A3: grado 3 de albuminuria. HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES DIABÉTICOS, CON GLUCEMIA BASAL ALTERADA Y NORMOGLUCEMICOS.

En caso de varios controles analíticos de glucemia, se escogió aquella con peor perfil glucémico.

	Normo glucémicos	Glucemia basal alterada	Diabetes Mellitus	p
Edad (años)	47.9±18.4	63.9±15.5	70±13.8	<0.001
Cr (mg/dL)	0.89±0.28	0.94±0.35	1±0.49	<0.001
CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	90.2±20.4	79.1±20.2	73.1±21.9	<0.001
CKD-EPI <60 (%)	7.5	16.7	26.4	<0.001
MDRD-IDMS (mL/min/1.73m ²)	82.8±20.2	76.7±20.7	72.8±23	<0.001
MDRD-IDMS <60 (%)	8.9	17.8	27	<0.001
Col Total (mg/dL)	192±38	198.6±39.1	186.4±42.5	<0.001
Col Total elevado (%)	50	58.2	42.8	<0.001
HDL-c (mg/dL)	58.2±15.4	55.1±14.8	50.3±14.6	<0.001
HDL-c bajo (%)	13.8	18.3	31	<0.001
No HDL-c (mg/dL)	135.3±37.2	144.3±37.7	136.7±41.5	<0.001/0.002
LDL-c (mg/dL)	115.1±33.1	119.7±33.8	107±35.3	<0.001
LDL-c elevado (%)	47.3	53.6	37.2	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	100.4±63.7	123.8±78.1	149.6±100.8	<0.001
Triglicéridos elevados (%)	13.2	23.5	35.9	<0.001
Dislipemia (%)	66.7	76.9	73.2	<0.001
CAC (mg/g)	20.1±142.3	30.6±203	69.6±327.4	0.084/<0.001
Albuminuria (%)	8.5	8.9	18.1	<0.001
Proteinuria (%)	1.3	1.8	4.5	<0.001
SCORE	0.6±0.9	1.4±1.1	1.6±1	<0.001
Framingham	4.4±3.4	7±4.1	13.8±7	<0.001
Pool cohort	6.1±12.3	13.4±15.1	29.9±22.7	<0.001
LDL-c <100 (%)	33.4	28.3	45	<0.001
LDL-c <70 (%)	7.1	6.2	14	<0.001

Tabla 24.- Diferencias entre normoglucémicos, glucemia basal alterada y diabetes mellitus.

Cr: creatinina sérica. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration. MDRD-IDMS: Modification of Diet in Renal Disease – Isotopic Dilution Mass Spectrometry. LDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. CAC: cociente albuminuria/creatinina. SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation Project. Framingham: Riesgo de enfermedad coronaria según la función de Framingham 1998. Pool Cohort: Pool Cohort Equations for Atherosclerotic Cardiovascular Disease.

DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES EN FUNCIÓN DEL GRADO DE FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO MEDIANTE CKD-EPI.

	G1	G2	G3a	G3b	G4-5	p
Edad (años)	41.6±13.5	60.1±16.6	77.4±11.1	82.3±8.9	83.1±10.3	<0.001/a
Cr (mg/dL)	0.78±0.14	0.93±0.15	1.13±0.16	1.44±0.23	2.61±1.5	<0.001
CKD-EPI	103.8±10.4	77.3±8.1	53.1±4.2	38.1±4.2	21.6±6.3	<0.001
MDRD-IDMS	96±16.2	72.7±8.6	53.2±4.3	39.6±4.4	23.1±6.6	<0.001
Glucemia (mg/dL)	93.9±26.1	102.3±29.1	112.4±37.3	115.3±39.9	116.9±46.7	<0.001/a
GBA (%)	15	25.6	31.2	31.2	25.1	<0.001
Diabetes (%)	6.1	13.4	24.2	28.2	30.8	<0.001
Col Total (mg/dL)	189.4±38.3	198.4±38.3	189.1±39.5	178.9±40.4	170.1±45.2	<0.001/b
Col Total elevado (%)	46.5	57.8	46.9	37.9	29.4	<0.001
HDL-c (mg/dL)	57±15.3	57±15.4	55.2±15.6	51.4±15.4	47.5±15.7	<0.001/c
HDL-c bajo (%)	15.4	15.6	21	31.6	43.3	
No HDL-c (mg/dL)	133.9±38.5	142.1±37.2	134.4±36.9	128±37.1	123.8±41.7	<0.001/b
LDL-c (mg/dL)	112.9±33.1	119.4±33.6	110.4±33.7	102.3±33.7	97±37.8	<0.001
LDL-c elevado (%)	44.1	53.1	41.8	33.4	26.2	<0.001
TG (mg/dL)	105±80.9	114±67.1	120.5±64.1	128.4±66.6	134.3±67.8	<0.001/a
TG (%)	15.5	19.1	21.9	26.6	29.2	<0.001
Dislipemia (%)	64.6	74.5	70.2	70.6	73.7	<0.001
CAC (mg/g)	19.6±143	26.7±186	47.7±212	110.6±366	301.1±816	<0.001/c
Albuminuria (%)	7.9	9.5	15.5	25.9	32.6	<0.001
Proteinuria (%)	1.2	1.4	3.3	8.3	19.7	<0.001
SCORE	0.3±0.7	1.2±1.1	1.8±0.9	1.8±0.8	1.7±0.8	<0.001/e
Framingham	4.6±4.1	6.9±5.2	9.5±6.1	11.1±6.9	10.3±6.1	<0.001/ad
Pool Cohort	2.6±4.7	12.4±15.9	30.9±21	40.8±21.2	44.9±22.3	<0.001
LDL-c <100 (%)	36.8	28.4	39.2	50.3	60.1	<0.001
LDL-c <70 (%)	8.4	6	10.7	16.2	23.7	<0.001

Tabla 25.- Diferencias entre pacientes en función del FG estimado mediante CKD-EPI.

Cr: creatinina sérica. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (mL/min/1.73m²). MDRD-IDMS: Modification of Diet in Renal Disease – Isotopic Dilution Mass Spectrometry (mL/min/1.73m²). GBA: glucemia basal alterada. Col: colesterol. HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. TG: triglicéridos. CAC: cociente albuminuria/creatinina. SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation Project. Framingham: Riesgo de enfermedad coronaria según la función de Framingham. Pool Cohort: Pool Cohort Equations for Atherosclerotic Cardiovascular Disease. a: NS entre G3b y G4-5; b: NS entre G1 y G3a. c: NS entre G1 y G2. d: NS entre G3a y G4-5. e: NS entre G3a y G3b.

ANEMIA Y ENFERMEDAD RENAL.

Se consideró la presencia de anemia, de acuerdo con las guías KDIGO sobre anemia en ERC (420), cuando los niveles de hemoglobina eran <13 g/dL para hombres y <12 g/dL para mujeres. Se consideró como anemia grave los niveles de hemoglobina <10 g/dL, subsidiarios de valoración para inicio de tratamiento con AEEs.

Disponían de valores de hemoglobina el 94.2% del total de analíticas. Los niveles medios de hemoglobina fueron 13.8 ± 1.6 g/dL (intervalo de confianza al 95% 13.81 – 13.82). Para las mujeres 13.2 ± 1.3 g/dL y para hombres 14.9 ± 1.6 g/dL, $p < 0.001$.

La distribución de los niveles de hemoglobina en función del FG estimado mediante CKD-EPI y por género se muestra en la figura 69. Se observa como ya con FG estimado por encima de 64 mL/min/ 1.73 m² los niveles de hemoglobina comienza a descender tanto en hombres como en mujeres.

La prevalencia de anemia y de anemia grave fue del 38.3% y del 7.2%, respectivamente. La prevalencia en función del grado de FG estimado mediante CKD-EPI global y por géneros se muestra en las figuras 70 y 71.

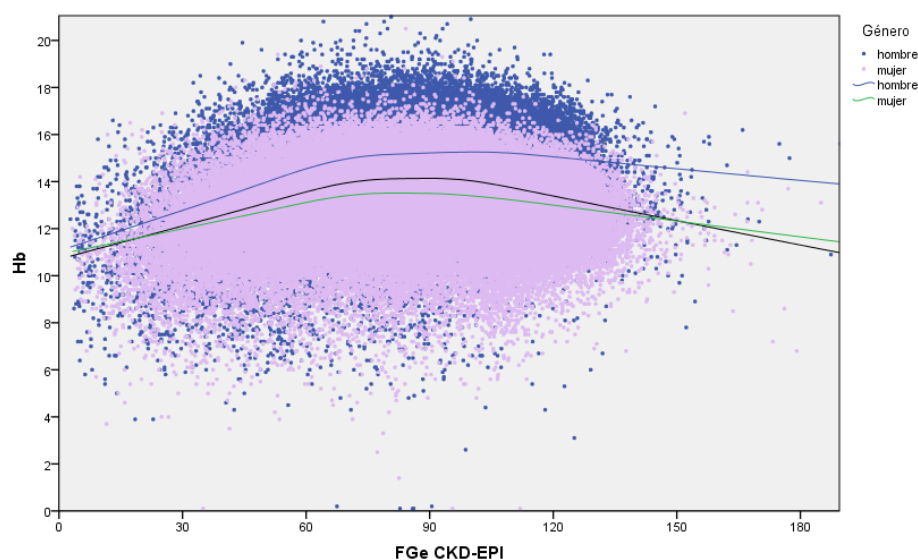


Figura 69.- Distribución de niveles de hemoglobina en función del filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI.

Las líneas representan las líneas de ajuste global y por género.

Hb: hemoglobina (g/dL). FGe CKD-EPI: filtrado glomerular estimado por CKD-EPI (mL/min/ 1.73 m²).

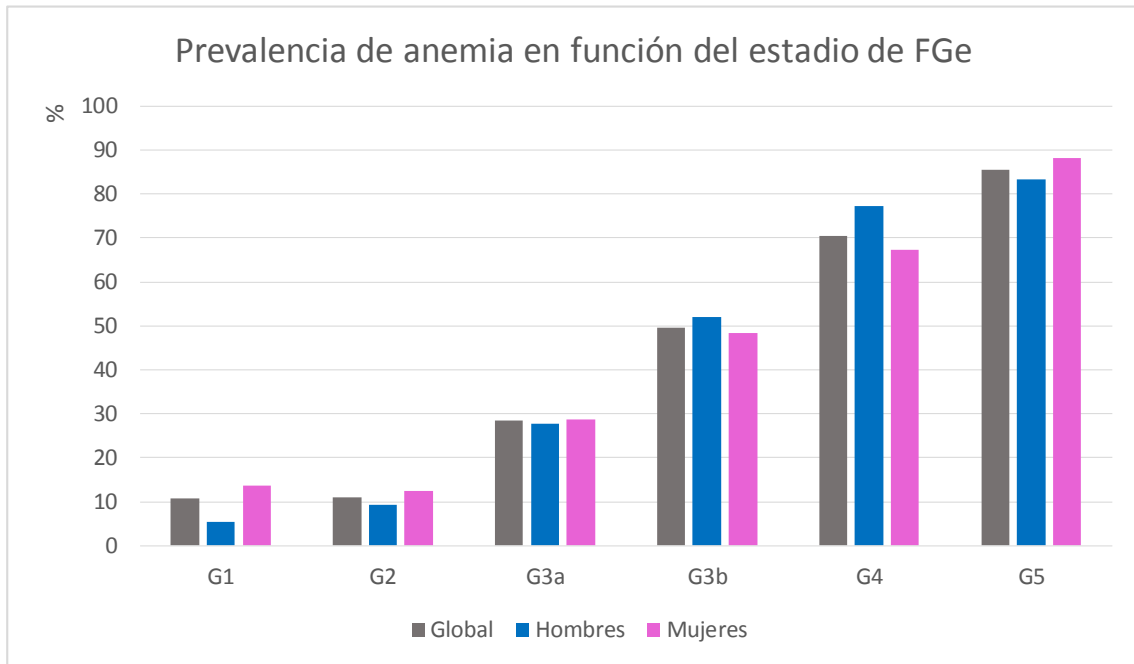


Figura 70.- Prevalencia de anemia en función del estadio del filtrado glomerular estimado (FGe) mediante CKD-EPI y género.

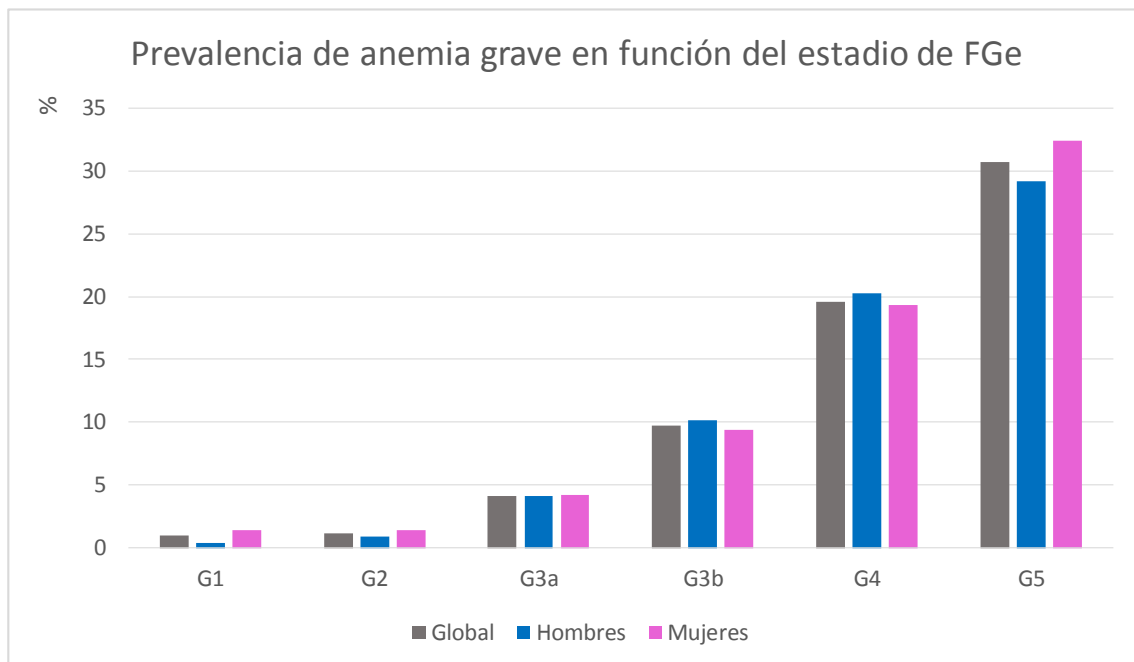


Figura 71.- Prevalencia de anemia grave (hemoglobina <10 g/dL) en función del estadio de filtrado glomerular estimado (FGe) mediante CKD-EPI y género.

En el análisis univariante, el FG estimado por CKD-EPI <60 mL/min/1.73m² se asociaba con la presencia de anemia, con una odd ratio ajustada para edad y género de 3.38 (intervalo de confianza al 95% 3.28-3.49), p >0.001.

En el estudio multivariante, el FG estimado por CKD-EPI <60 mL/min/1.73m² mantenía su asociación con la presencia de anemia, con una odd ratio de 3.28 (intervalo de confianza al 95% 3.18-3.39), p >0.001. El resto de variables relacionadas con la presencia de anemia se muestran en la tabla 26.

Variable	Odd ratio	IC 95%	p
Edad	1.017	1.016-1.017	<0.001
Género femenino	1.69	1.65-1.73	<0.001
FGe CKD-EPI <60	3.28	3.18-3.39	<0.001
Albuminuria	1.33	1.24-1.42	<0.001
Diabetes mellitus	1.18	1.14-1.22	<0.001
Dislipemia	0.6	0.59-0.61	<0.001

Tabla 26.- Análisis multivariante sobre factores asociados a la presencia de anemia.

IC: intervalo de confianza.

HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD RENAL.

Se consideró la presencia de hiperuricemia, de acuerdo con las guías EULAR sobre hiperuricemia y gota (421), niveles de ácido úrico >6 mg/dL en mujeres y >7 mg/dL en hombres. Se consideró hiperuricemia grave la presencia de niveles de ácido úrico >9 mg/dL.

Disponían de valores de ácido úrico el 85.6% del total de analíticas. Los niveles medios de ácido úrico fueron 4.9 ± 1.5 mg/dL (intervalo de confianza al 95% 4.89 – 4.9). Para las mujeres 4.38 ± 1.32 mg/dL y para hombres 5.74 ± 1.41 g/dL, $p < 0.001$.

La prevalencia de hiperuricemia en el global de las analíticas fue del 13.4%, en hombres del 17.7% y en mujeres del 10.8%, $p < 0.001$. En las analíticas con FG estimado por CKD-EPI < 60 mL/min/1.73m², la prevalencia fue del 44.4% (40.7% en hombres y 46.4% en mujeres, $p < 0.001$).

Si identificamos pacientes con múltiples controles bioquímicos y seleccionamos el mejor o el peor control de niveles de ácido úrico (primer y segundo escenarios), la prevalencia de hiperuricemia fue del 8.5% (11.5% en varones y 6.1% en mujeres) y del 19.3% (24.8% en hombres y 15.3% en mujeres).

La distribución de los niveles de ácido úrico en función del FG estimado mediante CKD-EPI y por género se muestra en la figura 72. Se aprecia un incremento progresivo de los niveles de ácido úrico a medida que se reduce el FG estimado, tanto para hombres como para mujeres. En las mujeres la progresión es más acentuada.

La prevalencia de hiperuricemia e hiperuricemia grave fue del 45.3% y del 7.3%, respectivamente. La prevalencia en función del grado de FG estimado mediante CKD-EPI global y por géneros se muestra en las figuras 73 y 74.

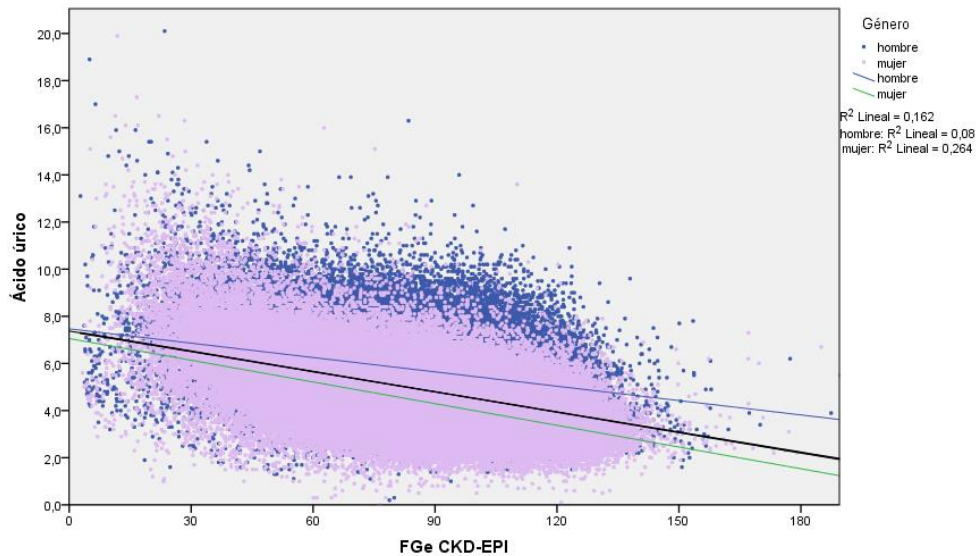


Figura 72.- Distribución de niveles de ácido úrico en función del filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI.

Las líneas representan las líneas de ajuste global y por género.

Ácido úrico (mg/dL). FGe CKD-EPI: filtrado glomerular estimado por CKD-EPI (mL/min/1.73m²).

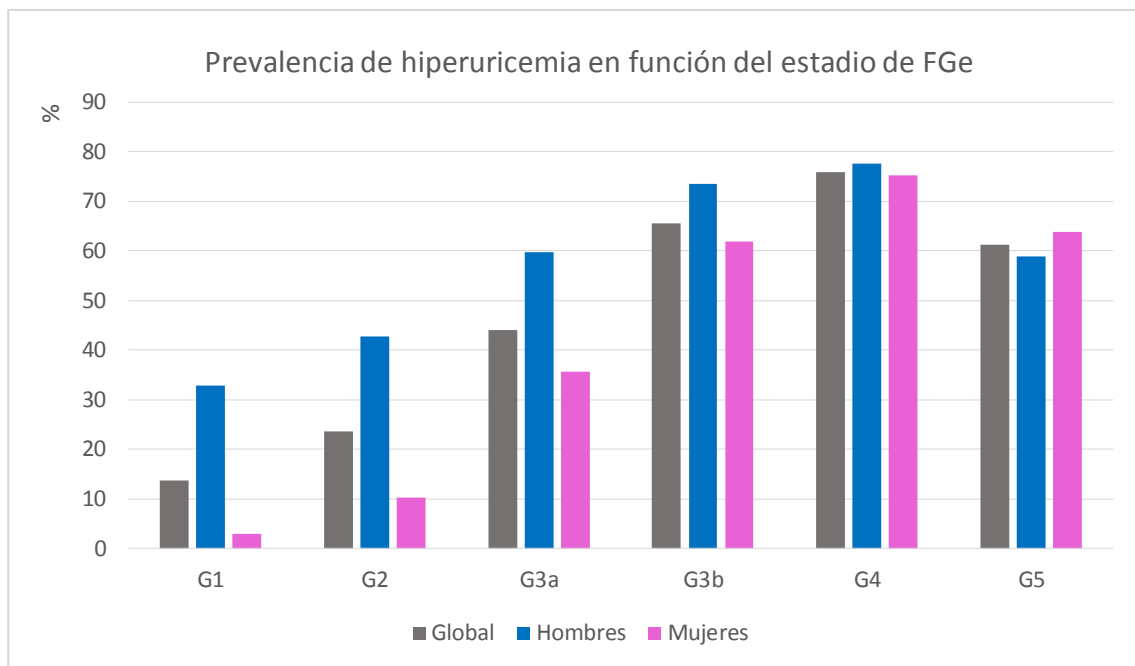


Figura 73.- Prevalencia de hiperuricemia en función del estadio del filtrado glomerular estimado (FGe) mediante CKD-EPI y género.

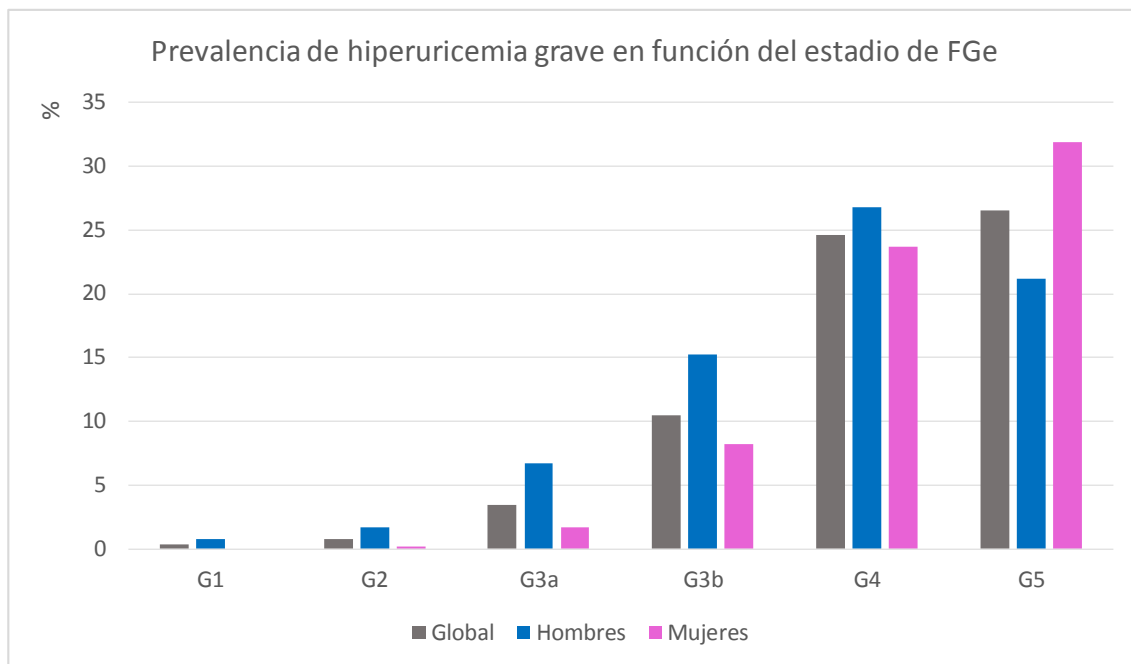


Figura 74.- Prevalencia de hiperuricemia grave (ácido úrico >9 mg/dL) en función del estadio de filtrado glomerular estimado (FGe) mediante CKD-EPI y género.

En el análisis univariante, el FG estimado por CKD-EPI <60 mL/min/1.73m² se asociaba con la presencia de hiperuricemia, con una odd ratio ajustada para edad y género de 6.52 (intervalo de confianza al 95% 6.31-6.74), p >0.001.

En el estudio multivariante, el FG estimado por CKD-EPI <60 mL/min/1.73m² mantenía su asociación con la presencia de hiperuricemia, con una odd ratio de 6.46 (intervalo de confianza al 95% 6.46-6.91), p >0.001. El resto de variables relacionadas con la presencia de anemia se muestran en la tabla 27.

Variable	Odd ratio	IC 95%	p
Edad	1.006	1.005-1.006	<0.001
Género femenino	0.14	0.137-1.43	<0.001
FGe CKD-EPI <60	6.68	6.46-6.91	<0.001
Albuminuria	1.27	1.19-1.35	<0.001
Diabetes mellitus	1.09	1.05-1.12	<0.001
Dislipemia	1.69	1.65-1.73	<0.001

Tabla 27.- Análisis multivariante sobre factores asociados a la presencia de hiperuricemia.

REMISIÓN PARA VALORACIÓN NEFROLÓGICA.

Para valorar el número de pacientes que precisarían atención nefrológica, tomamos como referencia los criterios consensuados por la Sociedad Española de Nefrología y múltiples sociedades científicas nacionales entre las que se encuentran las sociedades de Atención Primaria en 2014 (299), similares a las recomendaciones propuestas por la KDIGO (141).

Los criterios de remisión se basan en la valoración del riesgo de progresión de la ERC. Los principales predictores son el FG estimado y la proteinuria. Otros predictores son la presión arterial, la diabetes mellitus, la presencia de ECV previas, y el tabaquismo (299).

Los criterios propuestos como mandatarios de remisión fueron:

- a) Personas ≤ 80 años, con FG estimado < 30 mL/min/1.73m².
- b) Personas ≤ 80 años, con FG estimado < 60 mL/min/1.73m² si hemoglobina < 10.5 g/dL.
- c) Personas ≤ 80 años, con CAC o equivalente > 300 mg/g.
- d) Personas > 80 años, con FG estimado < 20 mL/min/1.73m².
- e) Personas > 80 años, con CAC o equivalente > 300 mg/g.

Todos los controles bioquímicos analizados presentaban los niveles séricos de creatinina para estimar el FG. Pero como vimos previamente en los resultados de la proteinuria, únicamente en 50.561 analíticas (16.6%) disponemos del CAC o equivalente. En los pacientes con FG estimado disminuido, aumentaba al 26.7%.

Del total de analíticas solicitadas desde Atención Primaria incluidas, 2.921 analíticas de pacientes (1%) encontrarían criterios para remitir al nefrólogo. Lo que supone en los cinco años de duración del estudio que en base a dichas analíticas se tendrían que realizar 584.2 remisiones anuales. Estas analíticas correspondían a 653 pacientes, lo que reduce el porcentaje de misiones anuales a 130.6 pacientes. Los pacientes con criterios de remisión tuvieron una media de 4.5 controles bioquímicos en los cinco años se recogida de analíticas. Mientras que la media global de controles analíticos era de 3.1.

De las 32.848 analíticas con FG estimado de acuerdo a la ecuación CKD-EPI < 60 mL/min/1.73m², sólo en 2.439 (7.4%) se consideraría la remisión a nefrología.

Si comparamos las características de las analíticas en las que los pacientes serían candidatos a remisión con el resto de analíticas, vemos que los pacientes subsidiarios de remisión son más mayores y en mayor porcentaje varones. Cerca de un 30% son diabéticos y casi el 25% presentan GBA. Aunque no hay diferencias en la prevalencia de dislipemia, el perfil

lipídico es completamente opuesto. Los pacientes subsidiarios a remisión muestran niveles más bajos de colesterol total y LDL-c, mientras que tienen una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia y de HDL-c bajo. El porcentaje de pacientes con anemia casi alcanza el 70% y en más del 25% se necesitarían valorar el inicio de AEEs. El RCV de los pacientes candidatos a remisión es mucho mayor, independientemente de la función utilizada. La necesidad de tratamiento con estatinas es mayor según los criterios KDIGO y la guía europea de prevención cardiovascular, mientras que de acuerdo con las guías de la ACC/AHA sería menor (tabla 28).

Si seleccionamos las analíticas de los pacientes con FG estimado mediante CKD-EPI <60 mL/min/1.73m², y observamos las diferencias en función de la existencia de criterios o no de remisión a nefrología, vemos que los pacientes sin criterios de remisión son mayores y en mayor proporción mujeres. Las diferencias en los parámetros glucémicos y lipídicos se aproximan, aunque los pacientes con criterios de remisión son más diabéticos y con un perfil lipídico más aterogénico (mayor proporción de HDL-c bajo y de triglicéridos elevados). En cuanto al RCV estimado, las funciones de Framingham atribuyen mayor riesgo a los pacientes que precisan remisión, mientras que la ecuación de la Pooled Cohort les atribuye menor riesgo (debido al peso de la edad en el cálculo de la función). La prevalencia de anemia y la necesidad de valorar tratamiento con AEEs es mayor en los pacientes a derivar. Por el contrario, la necesidad de iniciar estatinas es mayor en el grupo de no remisión (tabla 29).

	No remisión (n=301.602)	Remisión Nefrología (n=2.921)	p
Edad (años)	56.7±18.6	74.9±12.2	<0.001
Género (%hombres)	37.7	44.5	<0.001
Glucemia (mg/dL)	98.3±27.6	119.5±48.8	<0.001
Glucemia basal alterada (%)	17.9	23.5	<0.001
Diabetes mellitus (%)	8.8	29.6	<0.001
Creatinina (mg/dL)	0.86±0.24	2.16±1.63	<0.001
FGe CKD-EPI (mL(min/1.73m ²))	87.2±20.6	38.5±24.6	<0.001
FGe <60 (%)	10.1	83.5	<0.001
CAC (mg/g)	12.3±29.7	769.2±1006.1	<0.001
A2 (%)	9.8	9.6	<0.001
A3 (%)	0	76.7	<0.001
Colesterol total (mg/dL)	193.5±38.6	170.9±47.7	<0.001
Colesterol total elevado (%)	51.2	29.4	<0.001
HDL-c (mg/dL)	57±15.4	48.4±16.1	<0.001
HDL-c bajo (%)	16.4	39.6	<0.001
LDL-c (mg/dL)	115.1±33.5	95.9±38	<0.001
LDL-c elevado (%)	47	25.3	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	112.9±77.7	143.6±113.1	<0.001
Triglicéridos elevados (%)	18.5	32.3	<0.001
Dislipemia (%)	70.4	72.1	0.068
Ácido úrico (mg/dL)	4.9±1.5	6.7±2.3	<0.001
Hemoglobina (g/dL)	13.8±1.6	11.4±2.3	<0.001
Anemia (%)	13.4	69.5	<0.001
Necesidad de AEEs (%)	1.5	26.8	<0.001
SCORE	1.5±1.8	4.7±1	<0.001
SCORE (%)	16.6	90.9	<0.001
Framingham 1998	5.5±4.2	10.1±6	<0.001
Framingham 1998 (%)	12.2	41.7	<0.001
Framingham 2008	8.8±7.4	16±8.2	<0.001
Framingham 2008 (%)	10.5	33.2	<0.001
Pooled Cohort	11.4±16	27.8±19.1	<0.001
Pooled Cohort (%)	38.5	86.4	<0.001
Necesidad de estatinas KDIGO (%)	2.7%	33.3	<0.001
Necesidad de estatinas ACC/AHA (%)	66.9	54.3	<0.001
Necesidad de estatinas SCORE (%)	8.8	37.3	<0.001

Tabla 28.- Diferencias entre los pacientes con analíticas subsidiarias de remisión y aquellos sin criterio de remisión a nefrología.

FGe: filtrado glomerular estimado. CAC: cociente albúmina/creatinina. A2: grado dos de albuminuria. A3: grado 3 de albuminuria. HDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. AEEs: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Analíticas con FGe <60	No remisión (n=30.409)	Remisión Nefrología (n=2.439)	p
Edad (años)	80.2±9.7	76.5±11	<0.001
Género (%hombres)	33.7	40.4	<0.001
Glucemia (mg/dL)	107.7±35.5	115.1±44.6	<0.001
Glucemia basal alterada (%)	27.2	24.2	<0.001
Diabetes mellitus (%)	17.3	25.6	<0.001
Creatinina (mg/dL)	1.25±0.38	2.41±1.67	<0.001
FGe CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	47.3±9.5	29.9±15.2	<0.001
FGe <60 (%)	100	100	NS
CAC (mg/g)	23.5±44.8	661.2±943.6	<0.001
A2 (%)	20.5	15	<0.001
A3 (%)	0	63.6	<0.001
Colesterol total (mg/dL)	183.9±39.3	166.2±44	<0.001
Colesterol total elevado (%)	42	25.7	<0.001
HDL-c (mg/dL)	54±15.4	48.1±16.6	<0.001
HDL-c bajo (%)	24.5	42.6	<0.001
LDL-c (mg/dL)	106.2±33.1	92.4±35.9	<0.001
LDL-c elevado (%)	36.9	22	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	123.6±64.6	138.1±73.9	<0.001
Triglicéridos elevados (%)	23.4	31	<0.001
Dislipemia (%)	69.9	71.5	0.15
Ácido úrico (mg/dL)	6.2±1.7	7.1±2.4	<0.001
Hemoglobina (g/dL)	12.9±1.8	10.9±2	<0.001
Anemia (%)	34.9	79.2	<0.001
Necesidad de AEEs (%)	5.2	31.4	<0.001
SCORE	5±0	5±0	<0.001
SCORE (%)	100	100	<0.001
Framingham 1998	9.1±4.9	10.1±5.6	<0.001
Framingham 1998 (%)	33.1	40.7	<0.001
Framingham 2008	15.1±7.7	15.9±8.1	<0.001
Framingham 2008 (%)	28.2	32.7	<0.001
Pooled Cohort	34.7±20.4	28.9±19.1	<0.001
Pooled Cohort (%)	91.9	89.3	<0.001
Necesidad de estatinas KDIGO (%)	100	100	<0.001
Necesidad de estatinas ACC/AHA (%)	56.1	42.5	<0.001
Necesidad de estatinas SCORE (%)	60.8	37.8	<0.001

Tabla 29.- Diferencias entre los pacientes con analíticas con FGe <60 mL/min/1.73m² subsidiarios de remisión y aquellos sin criterio de remisión a nefrología.

FGe: filtrado glomerular estimado. CAC: cociente albúmina/creatinina. HDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. AEEs: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

6. DISCUSIÓN.

Representatividad de la muestra

Nuestro trabajo recoge los controles bioquímicos solicitados, durante cinco años, por médicos de Atención Primaria pertenecientes a 18 de los 26 Centros de Salud del Área de Salud de Cáceres, a pacientes mayores de 18 años. La población general perteneciente a estas zonas básicas de salud suponen el 83.6% del Área de Salud de Cáceres, el 40.2% de la provincia de Cáceres y el 14.9% de Extremadura.

A lo largo de estos años, hemos recogido para el análisis más de 300.000 controles bioquímicos, pertenecientes a casi 100.000 usuarios, casi un 60% de la población de referencia perteneciente a los centros de salud que mandan sus muestras al laboratorio de bioquímica situado en el Hospital San Pedro de Alcántara. Los 97.470 pacientes de los que disponemos al menos un control bioquímico suponen un 23.8% de los habitantes de la provincia de Cáceres y un 8.9% de la población extremeña.

Los controles bioquímicos representan a más del 50% de la población en cada quinquenio, con excepción del primero (18 y 19 años), que a pesar de las correcciones no sobrepasa el 10%. Por lo que nuestro trabajo podría ser representativo de nuestra población de referencia mayor o igual a 20 años. Esta representación supera el 100% de la población de referencia a partir de los 80 años para los varones y a partir de 85 años en el caso de las mujeres. Esto podría justificarse porque los datos poblaciones recogidos por el INE corresponden a una fecha determinada (uno de enero de 2014), mientras que nuestro trabajo recoge todos los pacientes que se han realizado un control bioquímico en su centro de salud a lo largo de cinco años, independientemente de que hayan fallecido en el transcurso de la recogida de los datos, situación de la que no disponemos.

En cuanto a la representación por género, hay un predominio de la representación del género femenino hasta los 65 años y posteriormente se invierte, pasando a predominar la representación masculina. Esto podría estar en relación con la mayor frecuentación de las mujeres y el aumento de la demanda asistencial con la edad a los centros de salud (427-430) y la falta de asistencia a los centros de salud de varones jóvenes (431).

Nuestra muestra corresponde a una población envejecida, puesto que cerca del 30% eran mayores de 65 años y la intensidad de envejecimiento (proporción de personas ≥ 80 años sobre el total de la población ≥ 65 años) se sitúa en el 37.5%. Estos datos son superiores a los de la población extremeña, donde los mayores de 65 años en 2012 eran el 19.2% y el índice de envejecimiento estaba en el 31.7% (74). Esta diferencia se pueda justificar, al igual que las diferencias encontradas en el género, por el perfil de paciente que acude a las consultas de

Atención Primaria (429, 431) y al aumento de la esperanza de vida y de vida saludable producida en los últimos años en España, situándonos en los primeros puestos a nivel mundial (432).

Factores de riesgo cardiovascular analizados

La prevalencia de GBA en el conjunto de pacientes incluidos varía según el criterio utilizado para definirla y el escenario. En nuestra serie, la prevalencia varía desde el 9.5% (según criterio ADA 1997 en el primer escenario) al 36.9% (según criterio ADA 2003 en el segundo escenario). El criterio de la ADA 2003 incrementa la prevalencia de GBA respecto al criterio de la ESH/ESC en un 61.4% y respecto al de la ADA 1997 en un 93.7%, en el primer escenario. Mientras que el criterio de la ESH/ESC incrementa la prevalencia de GBA respecto al criterio de la ADA 1997 en un 20%, a pesar de que expande los niveles de GBA hasta 102 mg/dL. Lo que nos muestra la gran cantidad de sujetos con glucemia entre 100 y 101 mg/dL.

Si consideramos los datos de prevalencia obtenidos en el primer escenario, nuestros datos son inferiores a los encontrados por otros grupos a nivel europeo, nacional o extremeño. Con los criterios de la ADA de 1997 (≥ 110 mg/dL), a nivel europeo Balkau et al. reporta una prevalencia del 13.6%, 17.9% para hombres y 9.8% en mujeres (433). El estudio DARIOS (321) muestra una prevalencia en España de GBA del 12% en hombres y del 6% en mujeres. En Extremadura, la prevalencia de GBA en Badajoz, según los datos del estudio HERMEX, sería 11.9% (20% en varones y 9% en mujeres) (29) y en Cáceres, según el estudio SIMCA del 15.1% (107). Todas por encima de la encontrada por nosotros con ese criterio. Si comparamos nuestros resultados de acuerdo a los criterios de la ADA 2003, vemos que en España, el estudio DARIOS muestra una prevalencia de GBA (≥ 100 mg/dL o tratamiento antidiabético) del 23.9% y se reduce al 20.1% si se excluyen los pacientes diabéticos o con ECVC (105). En el estudio HERMEX, con los mismos criterios del estudio DARIOS, la prevalencia fue 29.4% y 16.9% (106) Mientras que en la provincia de Cáceres, la prevalencia de GBA en el estudio SIMCA (107) con el criterio ADA de 2003 (≥ 100 mg/dL) fue del 27%. Todos ellos por encima del 18.4% que encontramos nosotros en el primer escenario. Nuestra prevalencia puede ser más baja debido a que en los estudios reflejados no se descartaron las cifras de glucemia ≥ 126 mg/dL, que en nuestro trabajo es criterio de diabetes mellitus y no de GBA.

La prevalencia de GBA en el segundo escenario, para cualquiera de los tres criterios utilizados, es el doble que en el primer escenario. Estas diferencias podrían estar motivadas por la presencia de pacientes que a lo largo de los cinco años de recogida de controles bioquímicos se hallan convertido en pre-diabéticos o bien pacientes pre-diabéticos que hayan modificado su

estilo de vida o iniciado tratamientos que modifican la glucemia en ayunas. Tampoco hay que olvidar que los niveles de glucemia se ven influenciados por múltiples factores, incluidos la falta de ayuno previo a la realización del control bioquímico.

En nuestro análisis no recogimos los valores de hemoglobina A1c. Este parámetro puede ayudar en la comprensión de la condición del paciente, dado su carácter más estable frente a la glucemia basal. La ADA recientemente ha recomendado la medición de hemoglobina A1c en pacientes pre-diabéticos, siendo los valores entre 5.7%-6.4% otro criterio diagnóstico (434).

La prevalencia de diabetes mellitus en nuestra población se incrementa progresivamente con la edad desde los 30 años, alcanzando su máximo entre los 75 y los 84 años. La prevalencia en las personas muy añosas disminuye, probablemente como consecuencia de la elevada mortalidad global y cardiovascular asociada a la diabetes (62). Las diferencias entre los dos escenarios son importantes, 4.5% en el primer escenario y 11.5% en el segundo. A nivel autonómico los datos que disponemos muestran una prevalencia en torno al 10% (435). En la provincia de Cáceres según los datos del estudio SIMCA se situaría en el 9.7% (54), mientras que en la provincia de Badajoz, según el estudio HERMEX (29) estaría en el 12.7% a nivel global, siendo la prevalencia de diabetes diagnosticada del 9.6%, similar al estudio SIMCA. La prevalencia en controles analíticos de los participantes en el estudio HERMEX de glucemia basal ≥ 126 mg/dL fue del 9.1%, un valor intermedio entre nuestros dos escenarios. En España existen estudios que reflejan la prevalencia de diabetes pero con resultados muy diferentes. El estudio DARIOS, donde se recogen los datos del estudio HERMEX, muestra una prevalencia de diabetes real en hombres del 16% y del 11% en mujeres, mientras que la diagnosticada sería el 13 y 11%, respectivamente. En el estudio ERICE (436), la prevalencia se situó en el 6.2%, aunque en una segunda publicación la prevalencia de diabetes se situó en el 8.6% (352).

La gran diferencia entre escenarios que encontramos, puede deberse a que los controles bioquímicos seleccionados en el primer escenario sean en gran parte de pacientes diabéticos con episodios de normoglucemia. Por lo que, probablemente en el primer escenario nuestros datos subestiman la prevalencia de diabetes, mientras que el segundo escenario sea el que más se aproxime a la cifra real de diabetes. Otra cuestión a tener en cuenta en los pacientes diabéticos por su contribución a la aparición de eventos cardiovasculares es el índice de hipoglucemias (glucemia < 50 mg/dL), que en nuestra muestra es bajo, sólo 135 analíticas (0.05%).

La dislipemia es el FRCV analizado más prevalente en nuestra población, al igual que en otros estudios (321, 378, 436). De acuerdo con los criterios de la ESH/ESC más del 50% en el primer escenario y cerca del 80% en el segundo escenario presentarían alguna alteración en el perfil lipídico. El parámetro lipídico más prevalente es la presencia de cifras de colesterol total elevado, uno de cada tres sujetos en el primer escenario y cerca de dos de cada tres en el segundo, seguido de cerca por la prevalencia de LDL-c elevada. La prevalencia de HDL-c bajo y triglicéridos elevados son las más bajas, en torno al 10% en el primer escenario y al 25% en el segundo escenario. La prevalencia de cualquiera de los parámetros lipídicos es mayor en hombres que en mujeres, excepto para el colesterol total en el segundo escenario.

Un problema a la hora de comparar nuestros resultados con otros trabajos estriba en la utilización de distintos puntos de corte para la definición de hipercolesterolemia o de dislipemia. En las primeras funciones del estudio de Framingham se consideraba hipercolesterolemia la presencia de niveles de colesterol total ≥ 250 mg/dL (437); la OMS, en 2003, puso el punto de corte en 240 mg/dL (36); y en 2007, la ESH/ESC los redujo a 190 mg/dL (438). Pero además de los niveles de colesterol total, los niveles elevados de LDL-c o triglicéridos y los niveles reducidos de HDL-c serían definitivos de dislipemia.

Gómez-Marcos et al. (378), utilizando los mismos criterios que nosotros y añadiendo aquellos pacientes en tratamiento hipolipemiante (21.7%), encontró en pacientes hipertensos recientemente diagnosticados una prevalencia de dislipemia del 79%, de colesterol total elevado del 65.5%, de LDL-c elevado del 64.2%, de HDL-c bajo del 15.1% y de triglicéridos elevados del 25.6%. Estos datos concuerdan con los encontrados por nosotros en el segundo escenario, con la excepción de la prevalencia de HDL-c que en nuestro caso es superior, 23.9% frente al 15.1%.

A nivel nacional, Gabriel et al. en el estudio ERICE muestra una prevalencia de colesterol total >200 mg/dL del 46.7% (436), mientras que se reduce al 19.6% si se consideran niveles >250 mg/dL o tratamiento. Estos resultados del estudio ERICE son similares a los publicados por Félix-Redondo et al. pertenecientes al estudio HERMEX, donde la prevalencia de colesterol total ≥ 200 mg/dL fue del 55.4%, 17.9% ≥ 240 mg/dL (29) o 57.1% y 18.8% (55). La prevalencia de colesterol total ≥ 200 mg/dL de ambos estudios sería intermedia entre la prevalencia registrada por nosotros en los dos escenarios. En 1993, Gimeno Ortiz et al. ya evidenció en Extremadura una prevalencia de colesterol total >240 mg/dL del 45% (93). Los datos del estudio COFRE, realizado en pacientes que acuden a consulta de Atención Primaria, mostró una prevalencia de dislipemia según los criterios ATP III del 60.4% (328).

Los resultados del estudio DARIOS cuando se estandarizan a la población europea muestran prevalencias de niveles de colesterol total ≥ 190 mg/dL y LDL-c ≥ 115 mg/dL en torno al 80 y 75%, respectivamente. La prevalencia de dislipemia conocida era del 35% para hombres y del 32% para mujeres. La prevalencia para la población extremeña, representada por el estudio HERMEX, era superior a la media nacional (321). Sus resultados son muy superiores a los nuestros, incluso en el segundo escenario, utilizando los mismos puntos de corte.

En cuanto a los niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, existen diferencias entre Cáceres y Badajoz. Nuestros datos están en un 10 ó un 25%, dependiendo del escenario. En Badajoz, la prevalencia del estudio HERMEX es del 18.7 ó 19.1% (29, 55), mientras que Barquilla et al. reporta una prevalencia del 14.2% para la provincia de Cáceres (107). Esto podría guardar relación con la distribución geográfica de la mortalidad cardiovascular que es mayor de sur a norte y de oeste a este (439).

Esta prevalencia tan elevada de dislipemia contrasta con la mejoría de los parámetros lipídicos que se observa en los valores medios de los controles analíticos realizados anualmente. A lo largo de estos cinco años, los niveles medios de colesterol total se han reducido en 12 mg/dL y los de LDL-c en 14 mg/dL. Mientras que los niveles de triglicéridos apenas se han reducido en 4 mg/dL y los de HDL-c han aumentado en 3 mg/dL. Estos resultados pueden deberse al aumento del uso de estatinas generalizado en España (440), a la reducción en los objetivos a alcanzar (91, 422) y al impacto que tienen las guías utilizadas en nuestra práctica clínica (441, 442). El descenso más importante se produce a partir de 2012, coincidiendo con el lanzamiento de las guías europeas sobre prevención cardiovascular, donde en pacientes con RCV alto o muy alto se establece reducir con estatinas los niveles de LDL-c por debajo de 100 mg/dL y de 70 mg/dL, respectivamente (50). Este descenso en los niveles medios de LDL-c de nuestra población es importante si tenemos en cuenta que hay una reducción de la mortalidad cardiovascular del 12% por cada mmol/L (38.6 mg/dL) de reducción del LDL-c (84). El uso de estatinas en Extremadura en 2009 no llegaba al 50% y en pacientes con RCV muy elevado apenas llegaba al 65%, según los datos del estudio COFRE. El grado de control en pacientes de riesgo elevado fue del 23% y con riesgo muy elevado del 7% (396). En el estudio HERMEX el 47% de los pacientes dislipémicos recibían tratamiento (29).

Evaluación de la función renal y prevalencia de afectación renal

La ERC es un importante problema de salud pública debido al gasto sanitario que conlleva su atención en las fases más avanzadas de la enfermedad (443). La detección precoz de

la ERC es una herramienta importante para mejorar su evolución, iniciando tratamientos que mejoran el pronóstico, evitando el uso de agentes nefrotóxicos y probablemente previniendo los episodios de fracaso renal agudo (444). En Cáceres más del 40% de los pacientes comienzan tratamiento renal sustitutivo de forma no programada (445), con una peor situación clínica que aquellos que lo hacen de forma programada (446). Hasta hace 10 años, los valores de creatinina sérica eran los proporcionados por los laboratorios de bioquímica para determinar la función renal, en muchos caso valorando únicamente los niveles de creatinina y en ocasiones calculando el aclaramiento de creatinina mediante la recogida de la orina de 24 horas o el cálculo del aclaramiento de creatinina mediante la ecuación de Cockcroft-Gault. El uso de ecuaciones que estiman el FG y su implementación permiten detectar precozmente a los pacientes con ERC (447) y aumenta la remisión a las consultas de nefrología (177). Pero para garantizar la fiabilidad de las ecuaciones es importante que la determinación de los niveles séricos de creatinina sean los más precisos y con el menor número de sesgos, de ahí las recomendaciones para el empleo de métodos con trazabilidad para IDMS (448).

En nuestro trabajo la prevalencia de ERC dependiente de la ecuación utilizada estaría en el 6.3% o en el 6.5%, en el primer escenario, y en el 13.1% o en el 14.6%, en el segundo escenario. La prevalencia con CKD-EPI es inferior a la obtenida por MDRD-IDMS. Nuestros datos en el primer escenario son similares a los que muestra el estudio EPIRCE a nivel nacional con MDRD, donde el 6.8% de la población presentaría ERC (195). Nuestros datos son similares a los publicados en Plasencia con la misma sistemática, utilizando MDRD-4 (155). Aunque muy por debajo de los reportados en pacientes atendidos en Atención Primaria por el estudio IMAP (Intervención Multidisciplinar en Atención Primaria) de Hernández et al. que utilizando CKD-EPI identifica un 7.9% de pacientes con ERC (189), el estudio EROCAP, donde la prevalencia de ERC con MDRD fue del 21.3% (181) o en el estudio PREV-ICTUS que fue del 33.9% utilizando la fórmula de Cockcroft y Gault (166). El estudio HERMEX reporta una prevalencia de ERC inferior a la nuestra, 4% usando MDRD o 3.6% utilizando CKD-EPI (196). A la hora de comparar estudios es importante tener en cuenta varias consideraciones, como la selección de la muestra o el método utilizado para estimar el FG (194). En el caso de la baja prevalencia reportada por el estudio HERMEX, podría deberse a que no incluye sujetos mayores de 80 años, que en nuestra muestra presentan una prevalencia de ERC superior al 25%. Shastri et al. ha publicado una prevalencia superior al 50% en pacientes octogenarios utilizando CKD-EPI (449). Gómez-Marcos et al. identifica en sujetos hipertensos hasta los 80 años una prevalencia de ERC con MDRD de 5.4%, una prevalencia intermedia entre la nuestra y la del estudio HERMEX (378). La elevada prevalencia reportada en los estudios IMAP, EROCAP y PREV-ICTUS puede deberse a la selección

de los pacientes, en el primero y el segundo el 30% eran diabéticos, además en el estudio EROCAP el 66% eran hipertensos, el 48% dislipémicos y el 24% habían sufrido un evento cardiovascular, mientras que en el tercero, los pacientes tenían una edad de 60 años o superior, más de 70% eran hipertensos, más del 25% eran diabéticos y habían sufrido un evento cardiovascular más de un 25%. Salvador et al. en población atendida en Atención Primaria de 60 años o más detecta una prevalencia de FG estimado mediante MDRD-IDMS del 15.1%, que se incrementa con la edad y es mayor en mujeres, datos concordantes con los nuestros (182).

En nuestro trabajo no disponemos de los valores de la cistatina C. Se ha publicado que la estimación del FG utilizando conjuntamente la creatinina sérica y la cistatina C es más precisa que cuando se utiliza únicamente la creatinina sérica (450) y mejora la capacidad predictiva de la mortalidad global y de inicio de diálisis (451), pero existen trabajos que no han encontrado una mayor predicción del RCV (385, 452).

En cuanto a la presencia de albuminuria, nuestro trabajo muestra en primer lugar la escasa importancia que se le atribuye, puesto que únicamente en una de cada seis analíticas se solicita la medición de la misma y a lo largo de cinco años solamente un 25% de los pacientes dispone de alguna medición. En la mayoría de los casos se solicita el CAC, siendo excepcional en Atención Primaria la solicitud en orina de 24 horas. Hay que recordar que las guías de práctica clínica recomiendan la realización del CAC por ser una prueba sencilla y con un elevado valor predictivo de RCV y coste-eficaz (38, 141, 418). Su realización debería ser obligatoria como prueba rutinaria tanto en pacientes hipertensos como diabéticos (242, 453). Su detección permite iniciar tratamientos tales como el bloqueo del sistema renina-angiotensina, eficaces en su control (224, 454). Aunque como todas las estimaciones puede estar sometida a sesgos (143, 455) y nuevas formas de estimarla puedan ser más precisas (456).

Nuestros datos muestran una prevalencia de albuminuria o proteinuria del 9.1% en el primer escenario y del 14.3% en el segundo escenario sobre los pacientes que se han realizado alguna valoración de su presencia. Nuestros datos son superiores a los reportados por estudios poblacionales como el estudio EPIRCE, con una prevalencia de albuminuria o proteinuria del 2.8% (195) o el estudio HERMEX, con una prevalencia del 5.5% (197). Pero se asemejan a los obtenidos por Gómez-Marcos et al. en pacientes hipertensos, donde la prevalencia es del 9.2% (378) o en población mayor de 65 años del estudio HERMEX, donde la prevalencia fue del 10.9% (316). El estudio MICREX mostró una prevalencia de albuminuria en pacientes hipertensos del 12.4% y en diabéticos del 21.4% (en diabéticos sin hipertensión 15.5% y con hipertensión 33.8%) (327). Nuestros datos pueden sobrestimar la prevalencia de albuminuria o proteinuria

encontrada en estudios poblacionales porque observamos que las solicitudes realizadas desde Atención Primaria son escasas, sólo uno de cada seis controles analíticos y sólo uno de cada cuatro pacientes a lo largo de cinco años, lo que nos orienta a pensar que la solicitud del CAC (parámetro más utilizado en Atención Primaria para valorar la proteinuria) se realiza en pacientes seleccionados. En nuestra muestra la solicitud de proteinuria alcanza el 25% en las analíticas de pacientes con FG estimado disminuido o con GBA y sube al 37% en las analíticas de pacientes diabéticos. Esta selección de pacientes puede contribuir a que nuestros datos sobre prevalencia de proteinuria no puedan considerarse poblacionales, sino más bien representativos de población en riesgo, de ahí que se aproxime más a la prevalencia reportada en estudios realizados en población hipertensa o diabética.

Cuando analizamos las peticiones de albuminuria o proteinuria desde Atención Primaria en función del FG estimado o del rango de glucemia de los controles bioquímicos vemos que el porcentaje de solicitudes es mayor en aquellos controles con función renal alterada o con alteraciones en el perfil glucémico. Sin embargo, a pesar de este incremento, en el caso de los controles de diabéticos sólo el 37% y en el caso de pacientes con FG estimado <60 mL/min/1.73m² el 26.7% disponen de alguna medición de la proteinuria. Y como recoge Gómez-Marcos et al., la estratificación del RCV en un paciente se ve modificada por el número y tipo de pruebas realizadas para conocerlo (378). Y la realización del CAC es una prueba sencilla, ampliamente disponible y coste-eficaz (224). Además la determinación conjunta del CAC y del cociente proteinuria/creatinina es útil en la orientación diagnóstica de patología renal (457).

La prevalencia de proteinuria en las analíticas con FG estimado conservado y normoglucesmia es del 5.7%, un porcentaje similar al encontrado a nivel poblacional por el estudio HERMEX. Mientras que en las analíticas con criterio de diabetes y FG estimado disminuido asciende al 35.4%, similar al encontrado en el estudio MICREX para diabéticos hipertensos. Situaciones intermedias como analíticas con criterios GBA o diabetes con FG estimado conservado o analíticas con FG estimado disminuido con normoglucesmia o GBA presentan prevalencias intermedias.

Concordancia entre las ecuaciones utilizadas para la estimación del filtrado glomerular.

En nuestro trabajo hemos calculado el FG mediante la ecuación MDRD-IDMS y CKD-EPI, ambas ecuaciones han sido desarrolladas por el mismo grupo investigador y son las que más ampliamente se emplean en los laboratorios de bioquímica de España para reportar el FG estimado (154).

Al comparar ambas ecuaciones en el total de analíticas observamos que existe una buena concordancia entre ambas en la clasificación en los distintos estadios de FG, más del 75% de las analíticas son clasificadas en el mismo estadio por ambas ecuaciones y el mayor porcentaje de discordancia se produce en los estadios G1 y G2 (18.8%), con un índice kappa de 0.65. La diferencia media entre ambas ecuaciones es de 4 mL/min/1.73m², siendo mayor el FG estimado mediante CKD-EPI respecto a MDRD-IDMS. En valores absolutos la diferencia media entre ambas ecuaciones es de 7.6 mL/min/1.73m². Esta diferencia disminuye de forma importante cuando la media del FG estimado por ambas ecuaciones es <60 mL/min/1.73m², y aumenta ligeramente cuando la media de ambas ecuaciones es ≥60 mL/min/1.73m². Nuestros resultados son coincidentes con otros trabajos que han comparado ambas ecuaciones, como el de Juutilainen et al. con pacientes del estudio FINRISK, o el de Matsushita et al. en un metaanálisis, que encontraron una diferencia entre ambas ecuaciones de 7.4 mL/min/1.73m², siendo el FG estimado por CKD-EPI superior al estimado por MDRD (235, 237). Stevens et al. con los pacientes del estudio KEEP, encontró una diferencia en la mediana entre MDRD y CKD-EPI de 6.3 mL/min/1.73m², similar a la encontrada por nosotros de 6.7 mL/min/1.73m² (239).

CKD-EPI proporciona valores de FG superiores a MDRD-IDMS, esta pequeña variación es la responsable de las diferencias en las prevalencias de ERC encontradas entre ambas ecuaciones. Una cuestión ya valorada por otros autores previamente (196, 230, 246).

En una revisión del tema, Early et al. analiza los trabajos que comparan MDRD con CKD-EPI. La ecuación CKD-EPI fue más precisa que MDRD en 10 de 12 estudios. La ecuación CKD-EPI tuvo menos sesgos y fue más exacta. A pesar de utilizar las mismas variables, CKD-EPI proporciona valores de FG más altos que MDRD. Estas diferencias se explican por el tipo de población donde fueron desarrolladas (458). A pesar de que se puede mejorar su precisión utilizando otros marcadores como la cistatina C (292, 450, 459).

En nuestros controles analíticos, tanto en el global de analíticas analizadas, como en aquellas pertenecientes al estadio G3a o aquellas con FG estimado <60 mL/min/1.73m², CKD-EPI reclasifica hacia estadios de FG más altos fundamentalmente a mujeres, con menor edad, con un promedio de diabetes y presencia de albuminuria o proteinuria menor y menor frecuencia de presentar tres o más FRCV, aunque el porcentaje de dislipemia es mayor. Estos datos están de acuerdo con los trabajos que reflejan una mejor relación de CKD-EPI con pacientes de mayor RCV y que sugieren que CKD-EPI es más precisa identificando individuos con RCV elevado que MDRD (233, 234, 236). Esto motivaría adoptar la ecuación CKD-EPI como referencia para estimar el FG en Atención Primaria (244, 460).

Estimación del riesgo cardiovascular.

Las ECV continúan siendo la primera causa de muerte en el mundo (57). En 2013, más de 17.3 millones de personas fallecieron por una enfermedad cardiovascular. El envejecimiento y el crecimiento poblacional contribuyen a este incremento en el número global de muertes cardiovasculares, a pesar de la reducción de las tasas de mortalidad específicas ajustadas para la edad ligada a un mejor control de los FRCV y de la asistencia sanitaria (461). En España las ECV siguen siendo la primera causa de muerte, en 2004 causaron 123.867 muertes, un 33% del total de fallecimientos y en 2012 causaron 122.097 muertes, un 30.3% del total, lo que supone una reducción del 1.5% en 8 años (462). Y en Extremadura, la situación es similar, siendo las ECV responsables en 2011 del 31.7% de las muertes (413).

La reducción de los eventos cardiovasculares pasa por la identificación y control de los FRCV individuales y poblacionales. Uno de los principales problemas radica en el conocimiento que la población tiene de su RCV y de la presencia de FRCV (462). Pérez-Manchón et al. recientemente ha publicado que sólo el 33% de la población de pacientes atendidos en Atención Primaria con RCV elevado o muy elevado tenían percepción del mismo y un 20% de los que creían tener un RCV bajo tenían realmente un riesgo elevado (463). De ahí la importancia de utilizar herramientas capaces de identificar a los sujetos con RCV basadas en múltiples FRCV.

Pero el RCV estimado puede variar dependiendo de la función empleada en la estratificación. Desde que en 1948 comenzara el seguimiento de la cohorte del estudio de Framingham, cuyos detalles se publicaron en 1951 (464), ha sido continua la búsqueda de aquellos factores capaces de identificar sujetos con un riesgo alto de presentar un evento cardiovascular. Así en 1957, la hipertensión arterial, la obesidad y el colesterol total fueron los primeros factores asociados con la enfermedad aterosclerótica, si bien el papel de la obesidad podía explicarse por su relación con la hipertensión, mientras que el tabaco o el nivel educativo como indicador del estatus socioeconómico no se relacionaron con dicho riesgo (39). El estudio de Framingham también puso de relevancia el efecto multiplicativo sobre el RCV que tiene la asociación de distintos FRCV (343). En 1994, las Sociedades Europeas de Cardiología, Hipertensión y Aterosclerosis, junto con otras sociedades publicaron las primeras recomendaciones europeas para la estratificación multifactorial del riesgo (tabla SCORE) basadas en el género, la edad, el colesterol total, la PAS y el hábito tabáquico, actualizada en 2007 (49, 465). Pero existen muchas otras guías y tablas para la estratificación del RCV (24, 38, 42, 48, 66, 351). Y la función del estudio de Framingham puede sobrestimar el RCV en población europea (466).

Nosotros hemos utilizado para la estratificación del RCV las dos funciones más utilizadas en Atención Primaria, la función de Framingham (Wilson 1998 y D'Agostino 2008) (44, 347) y la función SCORE (50). Además hemos realizado la estratificación utilizando otras ecuaciones como la nueva función Pooled Cohort Risk recomendada por la ACC/AHA (66), la tabla de estratificación de RCV recomendada por la ESH/ESC en las guías para el manejo de la hipertensión arterial (38) y la ecuación ERICE para población envejecida (352).

Nuestros datos muestran que existe una elevada prevalencia de pacientes atendidos en Atención Primaria con un RCV elevado. Una de cada tres analíticas solicitadas desde Atención Primaria nos permite estratificar como elevado el RCV del paciente, aunque cuando identificamos pacientes y realizamos el análisis bajo los dos escenarios planteados las prevalencias se reducen dependiendo de la función utilizada. La prevalencia de pacientes con RCV elevado en el primer escenario estaría en torno al 7%, y en el segundo escenario entre el 15 y el 20%, para las funciones de Framingham, la función SCORE y la tabla de estratificación de riesgo de la ESH/ESC. La función recomendada por la ACC/AHA presenta un comportamiento distinto, dando un prevalencia de riesgo elevado del 31.6% y del 35.7% en el primer y segundo escenarios, respectivamente. La mayor prevalencia de pacientes reflejada por la función Pooled Cohort Risk puede deberse a que incluye pacientes por encima de los 75 años, mientras que las funciones derivadas del estudio de Framingham y la función SCORE se han calculado para pacientes hasta 74 años. La ecuación ERICE, con los datos que disponemos no nos permitiría una discriminación de pacientes puesto que la edad sería el principal determinante al estratificar a todos los sujetos mayores de 80 años con RCV elevado. Y entre los 70 y 80 años la prevalencia de RCV elevado estaría determinado por la condición de ser diabético. Las personas menores de 70 años mantendrían un RCV bajo o moderado.

Nuestros datos en el primer escenario estarían por debajo de los obtenidos por otros grupos, mientras que los del segundo escenario se aproximarían más, aunque sin superarlos. Amor et al. (467), en una muestra representativa de la población española entre 40 y 65 años, evidencia una prevalencia de pacientes con RCV elevado del 22.8%. Gómez-Marcos et al. (378) encuentra, en pacientes hipertensos, un 55.8% de pacientes con riesgo alto o muy alto y se incrementa al 67% tras realizar todos los estudios recomendados por la ESH/ESC para la estratificación del riesgo. En población extremeña, Félix et al. analizando el RCV mediante la ecuación de Framingham encuentra en su muestra una prevalencia de sujetos con RCV elevado del 33.1%, 51.7% en hombres y 17% en mujeres (55). Y en el estudio DICOPRESS, sobre pacientes hipertensos, la prevalencia de RCV elevado fue superior al 70% (468).

Detrás de nuestra baja prevalencia de pacientes con RCV elevado estaría el hecho que carecemos de la valoración de otros FRCV importantes en la estratificación como el consumo de tabaco o las cifras de presión arterial. Aun así, nuestro trabajo con una única valoración bioquímica básica permite identificar un importante número de pacientes con RCV elevado. Nuestros datos debido a que no incluyen algunos FRCV contemplados ni la realización de pruebas para estimar la presencia de lesión de órgano diana o enfermedad clínica asociada, subestiman la verdadera prevalencia de pacientes con RCV elevado o muy elevado.

Nuestro trabajo muestra las debilidades propias de su naturaleza. Al estratificar el RCV únicamente a través de los datos procedentes de un control bioquímico, carecemos de información sobre muchos otros factores de riesgo y antecedentes personales que son necesarios para un correcto análisis del mismo. Tal y como demuestra Gómez-Marcos et al. (378) a medida que se realizan pruebas destinadas a valorar el RCV se produce un incremento en el porcentaje de pacientes clasificados con un RCV elevado. En su trabajo más de un 25% de los pacientes etiquetados tras la realización de una valoración inicial con un RCV bajo o moderado son reclasificados a riesgo elevado al completar el estudio. En su mayoría la reclasificación afectó a personas de edad avanzada y mujeres. De ahí que la prevalencia obtenida por nosotros subestima el porcentaje real de sujetos con RCV elevado.

En nuestro caso no disponemos de datos sobre consumo de tabaco, obesidad, obesidad central o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura.

El consumo de tabaco en Extremadura está en un 33.2% y personas que han abandonado el hábito, un 21.4% (55). La obesidad, definida por un índice de masa corporal ≥ 30 Kg/m², está presente en un 33.2% de la población extremeña, siendo del 36.5% en hombres y de un 30.7% en mujeres (55). Y la prevalencia de hipertensión arterial en población extremeña, tanto diagnosticada como por cifras de presión arterial elevadas ($>140/90$ mmHg), es 39.5%, alcanzando un control de cifras el 51% (55).

Los FRCV establecidos (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia), incluidos en la mayoría de las funciones de riesgo, pueden explicar alrededor del 75% de los eventos coronarios (379). Por este motivo, la identificación de nuevos FRCV capaces de incrementar el valor pronóstico de las funciones, a pesar de demostrar una asociación independiente con la aparición de las ECV, aportan un valor limitado (469). Por dicho motivo, tanto el FG estimado como la albuminuria no han sido incluidos en las funciones de predicción de RCV más utilizadas (388). Pero la guía europea para el manejo de la hipertensión

arterial contempla la reducción del FG estimado y la presencia de albuminuria como lesiones de órgano diana. De ahí que hayamos introducido su tabla de estratificación de riesgo, con la que obtenemos prevalencias ligeramente superiores que con la función SCORE y similares a las funciones de Framingham.

Necesidad de inicio de estatinas.

Nuestros datos sitúan a las alteraciones lipídicas como las más prevalentes en la población extremeña. Y dentro de ellas, los niveles de colesterol total y LDL-c elevados. Las estatinas han demostrado su eficacia y seguridad en la reducción de niveles de LDL-c y han mostrado ser eficaces en la reducción de las ECV tanto en prevención primaria como secundaria (89).

Hemos calculado la necesidad de iniciar tratamiento con estatinas tras la realización de un control analítico de acuerdo con las recomendaciones de la ACC/AHA de 2013, las guías europeas de prevención cardiovascular y las guías KDIGO de lípidos. La concordancia entre las tres guías es baja.

Las recomendaciones de la ACC/AHA son las que mayor número de tratamientos con estatinas indicaría, en uno de cada tres controles bioquímicos, seguido de las guías KDIGO (11.8%) y por último las recomendaciones europeas en el 4.4% de las analíticas. La guía KDIGO es la única que recomienda iniciar tratamiento con estatinas en mayor número de mujeres que de hombres, probablemente relacionado con la mayor prevalencia de FG estimado disminuido en las mujeres.

Las recomendaciones para el inicio de tratamiento con estatinas dadas por la ACC/AHA, presentan una importante influencia de la edad (470). En nuestra población, a partir de los 65 años en los hombres y de los 70 años en mujeres, habría que iniciar tratamiento con estatinas por encima del 80% de las ocasiones. Las guías ACC/AHA en comparación con las guías previas de la ATP III, recomiendan iniciar tratamiento con estatinas con mayor precisión en pacientes con placas o estenosis coronarias (471).

Las diferencias entre las distintas guías guardan relación con los niveles de LDL-c y la edad establecida para iniciar el tratamiento con estatinas. Las recomendaciones de la ACC/AHA indican el tratamiento con niveles de LDL-c >70 mg/dL, mientras que las guías europeas de prevención cardiovascular establecen la indicación a partir de 100 mg/dL. Las guías KDIGO a

partir de los 50 años, consideran necesario utilizar estatinas independientemente del nivel de LDL-c.

Colantonio et al. analizó la repercusión que tenía en pacientes con ERC el uso de la guía ACC/AHA o de la guía KDIGO sobre la prescripción de estatinas. Encontró una elevada concordancia entre ambas guías, ya que en más del 90% de los pacientes la prescripción de estatinas sería concordante (472). Esta cifra es superior a la nuestra, en la que existe concordancia en el 60% de las analíticas. Nosotros no conocemos el porcentaje de pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento con estatinas previo a la realización del control bioquímico. En el trabajo de Colantonio et al., el 50% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con estatinas. Y en la población extremeña el porcentaje de pacientes con hipercolesterolemia tratada es del 47.4% (29). Si incluyéramos a la población tratada con estatinas, nuestra concordancia probablemente aumentaría de forma considerable.

Aunque en opinión de Tonelli, la prescripción de estatinas en pacientes con ERC se debería realizar para reducir el RCV, independiente de los niveles de LDL-c (473), puesto que está demostrado en prevención primaria el papel protector cardiovascular de las estatinas en los pacientes con ERC (474, 475). El estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection) mostró en pacientes con ERC una reducción de los eventos cardiovasculares (476), sin un enlentecimiento en la progresión de la ERC (477)

Diferencias entre los pacientes diabéticos, con glucemia basal alterada y normoglucémicos.

Al analizar las diferencias entre los pacientes diabéticos respecto a los pacientes normoglucémicos o con GBA, vemos que se trata de pacientes de mayor edad. A nivel lipídico muestran una mayor prevalencia de niveles bajos de HDL-c y de niveles elevados de triglicéridos, mientras que la prevalencia de niveles elevados de colesterol total y de LDL-c son más bajos. De ahí que el porcentaje de pacientes diabéticos con niveles de LDL-c <100 mg/dL sea del 45%. Nuestros datos son mejores a los obtenidos por Robles et al. en el estudio COFRE, donde el porcentaje era del 26.6% (329). Esto nos induce a pensar en que en los últimos años se ha mejorado el control lipídico en Extremadura, con un incremento en el uso de estatinas y el establecimiento de objetivos más estrictos. Si bien el porcentaje de diabéticos que muestran niveles de LDL-c <70 mg/dL es similar (14%). En cuanto a la estimación del RCV, con los datos que disponemos en nuestro trabajo, independientemente de la función utilizada los pacientes diabéticos presentan una puntuación mayor en la estratificación del mismo. A nivel renal, los

pacientes diabéticos asocian una mayor prevalencia de FG estimado disminuido y de albuminuria y proteinuria.

Los pacientes con GBA se sitúan en una posición intermedia tanto para la estratificación del RCV como para el grado de afectación renal.

Diferencias entre pacientes en función del grado de filtrado glomerular estimado.

La edad media de los pacientes se incrementa con el descenso del FG estimado, de tal manera que hay 40 años de diferencia entre los pacientes pertenecientes al estadio G1 y los clasificados en el estadio G3b o superior. La prevalencia de alteraciones glucémicas se incrementan en el estadio G3a y superiores, siendo superior al 50%. Sin embargo, las alteraciones lipídicas muestran una evolución similar a la observada en los pacientes diabéticos, donde los pacientes con ERC más avanzada presentan un mayor control de los niveles de LDL-c, siendo la prevalencia de LDL-c <100 mg/dL superior al 50% cuando el FG estimado es <45 mL/min/1.73m². Estos resultados están en consonancia con los datos publicados a nivel nacional y regional, donde se sitúa a la diabetes como la primera causa de inicio de tratamiento renal sustitutivo (306, 478). La puntuación obtenida en la estratificación del RCV es mayor en los pacientes con FG estimado disminuido (estadio G3a o superiores) comparados con los pacientes con FG estimado conservado (estadios G1 y G2). La presencia de albuminuria o proteinuria se incrementa de forma progresiva en los estadios más altos pasando del 9% en los pacientes del estadio G1 al 50% en los pacientes del estadio G4 y G5.

Anemia y enfermedad renal.

La anemia es un importante factor pronóstico en la ERC(420). La mortalidad en los pacientes incidentes en diálisis es menor con niveles más elevados de hemoglobina (264).

La prevalencia de anemia aumenta a medida que avanzan los estadios de la ERC. Así, cerca del 50% de los pacientes en estadio G3b presentan anemia y cerca del 10% habría que valorar el inicio de AEEs.

En nuestro trabajo encontramos una asociación entre los niveles de hemoglobina y el descenso del FG estimado, independiente de la edad y el género. De tal manera que los pacientes con FG estimado disminuido tienen tres veces más probabilidad de tener anemia.

Hiperuricemia y enfermedad renal.

Los niveles elevados de ácido úrico se asocian con la progresión de la ERC (479, 480). Y también se han postulado como marcador de mortalidad en ERC (481) y de mortalidad cardiovascular (482). Pero también en población general los niveles de ácido úrico se asocian con mortalidad cardiovascular (483) y aparición de ERC (484). De ahí que se haya propuesto como un FRCV (485). El uso de alopurinol en pacientes con ERC reduce la progresión de la enfermedad renal y los eventos cardiovasculares (486). De tal manera que la hiperuricemia podría incluirse como un objetivo terapéutico en pacientes con ERC (487).

En nuestra serie de controles analíticos, se observa la relación entre los niveles de ácido úrico y el FG estimado. La presencia de FG estimado reducido se asocia de manera independiente con la hiperuricemia, de tal forma que los pacientes con FG estimado reducido tenían 6.5 veces más probabilidad de presentar hiperuricemia, ajustado para edad y género.

La prevalencia de hiperuricemia en el global de analíticas recogidas fue del 13.4% y ascendió al 44.4% en las analíticas con FG estimado reducido. La prevalencia en pacientes únicos fue del 8.5% o del 19.3%, en función del escenario elegido.

Nuestros datos son algo superiores a los encontrados en Italia, donde la prevalencia de hiperuricemia (ácido úrico >6 mg/dL) fue del 11.9% (488), probablemente debido a la inclusión de analíticas repetidas procedentes de un mismo paciente. De ahí que cuando seleccionamos un control analítico por paciente, la prevalencia en el primer escenario sea menor. Esto puede estar influenciado por el uso de fármacos hipouricemiantes no contemplados en nuestras prevalencias. Pérez-Durillo et al. reporta la prescripción de alopurinol en el 6% de pacientes atendidos en Atención Primaria con ERC (489). Nuestra prevalencia aumenta en la población con FG estimado reducido. También se ha descrito mayor prevalencia de hiperuricemia en población diabética (490).

En el estudio EROCAP (181), la hiperuricemia era del 15.7% en pacientes con FG estimado conservado, mientras que aumentaba al 32.1% en pacientes con FG estimado reducido. Datos similares a los nuestros en el primer escenario. La hiperuricemia mostraba 2.8 veces más riesgo de presentar ERC.

Remisión a nefrología.

Durante mucho tiempo se ha insistido en la importancia de una detección precoz de la ERC. La ERC es una enfermedad tratable y su detección permite iniciar tratamientos que reducen su progresión (454). La implementación de las ecuaciones de estimación del FG ha permitido identificar a las personas con ERC (447). Esto reduce la progresión hacia etapas más avanzadas de la enfermedad y reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad (177, 444). Pero esto exige una coordinación fundamentalmente entre Atención Primaria y nefrología (304). El uso de soportes electrónicos de salud pueden ser útiles para mejorar la asistencia a los pacientes con ERC (491).

No todos los pacientes con FG disminuido deben ser remitidos a nefrología. Heras demostró que la progresión de la función renal en pacientes añosos sin proteinuria era lenta (492). Otros trabajos sugieren la presencia de proteinuria o anemia como indicadores de remisión (493). En nuestra base de datos analíticos, de acuerdo con las recomendaciones (tanto nacionales como internacionales (141, 299)), a lo largo de estos cinco años, en 2.921 analíticas se justificaría la remisión a nefrología. Esto supone el uno por ciento de los controles analíticos solicitados desde Atención Primaria. Pero estas analíticas corresponden a 653 pacientes que a lo largo del periodo analizado se realizaron múltiples controles bioquímicos. Los médicos de familia solicitaron 0.9 analíticas por año a los pacientes subsidiarios de remisión. No disponemos de datos para confirmar el número de pacientes que a lo largo de este periodo finalmente fueron remitidos. Y el grado de seguimiento de las guías a la hora de remitir desde atención primaria pacientes a nefrología. El porcentaje de pacientes subsidiarios de remisión puede estar subestimado debido a que sólo un 25% de los pacientes con FG estimado disminuido disponía de medición de CAC, el otro criterio de remisión.

En nuestro análisis, los pacientes con criterio de remisión en relación con aquellos con FG disminuido pero sin criterios de remisión, eran varones más jóvenes, con mayor prevalencia de diabetes mellitus y proteinuria y mayor RCV calculado por las diversas funciones de estimación.

El seguimiento nefrológico favorece la supervivencia del paciente, siendo más frecuente su llegada a diálisis (494). Algo que contrasta con la evolución natural de la ERC, donde la aparición de eventos cardiovasculares y la mortalidad marcan el pronóstico, siendo la llegada a diálisis un hecho menos frecuente (273).

7. CONCLUSIONES.

1. La aplicación de distintas funciones para la estratificación del riesgo cardiovascular genera distintas prevalencias de pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Hasta uno de cada tres pacientes podría ser clasificado en un riesgo cardiovascular elevado simplemente a través de los parámetros identificables en un control bioquímico.
2. El factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la población extremeña es la dislipemia, seguido del envejecimiento.
3. Hasta en una de cada tres ocasiones en que se solicita un control bioquímico se debería plantear el inicio de tratamiento hipolipemiante.
4. En la población extremeña se ha producido una mejoría del perfil lipídico en los cinco años analizados debido fundamentalmente a un descenso en los niveles de LDL-colesterol.
5. Las ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular identifican a sujetos con distinto perfil cardiovascular. CKD-EPI detecta a sujetos con mayor riesgo cardiovascular, por lo que debería ser la utilizada para la estratificación del mismo.
6. La determinación del cociente albúmina/creatinina es una prueba bioquímica poco utilizada en Atención Primaria, a pesar de ser fácil y eficaz en la identificación de pacientes con riesgo cardiovascular elevado.
7. Más de un tercio de los pacientes con filtrado glomerular disminuido asocian anemia y un 7% precisarían agentes estimulantes de la eritropoyesis. Más del 50% de los pacientes con filtrado glomerular disminuido presentan hiperuricemia.
8. Si bien, el descenso del filtrado glomerular estimado o la presencia de albuminuria son frecuentes en los pacientes que se realizan un control bioquímico en su centro de salud, sólo un uno por ciento de la población precisería la remisión para valoración por Nefrología de acuerdo con las recomendaciones de consenso entre las sociedades de Nefrología y Atención Primaria.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2012;366(1):54-63.
2. Faivre J. Études expérimentales sur les lésions organiques du coeur. *Gaz Méd Paris*. 1856;11:726-30.
3. Harlos J, Heidland A. Hypertension as cause and consequence of renal disease in the 19th century. *Am J Nephrol*. 1994;14:436-42.
4. Cameron JS, Hicks J. High blood pressure and the kidney: The forgotten contribution of William Senhouse Kirkes. *Kidney international*. 2000;57(2):724-34.
5. Laín Entralgo P. *Historia de la medicina*. Barcelona (España): Salvat Editores, S.A.; 1978. 722 p.
6. Kresge N, Simoni D, Hill RL. 30 years of cholesterol metabolism: the work of Michael Brown and Joseph Goldstein. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281:e25-e8.
7. Guerrero Peral AL, Ruiz Ezquerro JJ. El ictus a lo largo de la historia antigua y media. Una visión a través de los personajes que lo padecieron.02/08/2015. Available from: <http://www.ictussen.org/files3/historia.pdf>.
8. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012;367(14):1332-40.
9. Hipócrates. *Tratados hipocráticos*. Madrid.: Gredos.; 1983.
10. García Barreno P. *El legado de Hipócrates*. España.: Espasa Fórum; 2008.
11. Lalonde M. *New perspective on the health of Canadians*. Ottawa: Office of the Canadian minister of National Health and Welfare; 1974.
12. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
13. Goberna Tricas J. La enfermedad a lo largo de la historia: Un punto de mira entre la biología y la simbología. *Index Enferm [Internet]*. 2004; 13(47):[49-53 pp.]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962004000300011&lng=es.
14. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2071-94.
15. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380:2095-128.
16. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
17. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197-223.
18. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163-96.
19. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-60.
20. Beaglehole R, Bonita R. Global public health: a scorecard. *Lancet*. 2008;372:1988-96.
21. Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E, Reddy KS, Farzadfar F, Lozano R, et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. *The Lancet*. 2007;370(9604):2054-62.

22. Rasella D, Harhay MO, Pamponet ML, Aquino R, Barreto ML. Impact of primary health care on mortality from heart and cerebrovascular diseases in Brazil: a nationwide analysis of longitudinal data. *Bmj*. 2014;349:g4014.
23. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Sistema Nacional de Salud. España 2012 (monografía en Internet). Madrid 2012.
24. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007.
25. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network. Brussels: European Society of Cardiology, Sophia Antipolis; 2012.
26. Maiques Galán A, Brotons C, Villar F, Aleixandre M, Banegas JR, Forés D. Guía de prevención cardiovascular. Madrid: Sersa; 1997.
27. Maiques Galán A, Brotons C, Villar Alvarez F, Martín Rioboó E, Banegas Banegas JR, Navarro Perez J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2014;46(Extraordinario IV):3-15.
28. Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:2E-9E.
29. Felix-Redondo FJ, Fernandez-Berges D, Fernando Perez J, Zaro MJ, Garcia A, Lozano L, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). *Estudio HERMEX. Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2011;43(8):426-34.
30. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes III J. Factors of risk in the development of coronary heart disease-Six-year follow-up experience: The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.
31. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Revista espanola de cardiologia*. 2008;61(3):299-310.
32. 1986 Guidelines for the treatment of mild hypertension: Memorandum from a WHO/ISH meeting*. *Bulletin of the World Health Organization*. 1986;64(1):31-5.
33. Zanchetti A, Chalmers J, Corvol P, Doyle A, Ganten D, Gyrfas I, et al. 1989 Guidelines for the management of mild hypertension: Memorandum from a WHO/ISH meeting*. *Bulletin of the World Health Organization*. 1989;67(5):493-8.
34. Zanchetti A, Chalmers JP, Arakawa K, Gyrfas I, Hamet P, Hansson L, et al. The 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Blood pressure*. 1993;2(2):86-100.
35. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1999;17(2):151-83.
36. Whitworth JA, World Health Organization IsoHWG. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(11):1983-92.
37. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines C. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(6):1011-53.
38. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure*. 2013;22(4):193-278.
39. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *American journal of public health and the nation's health*. 1957;47(4 Pt 2):4-24.
40. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organizaton.; 2011.
41. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):211-8.

42. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. Geneva: World Health Organization; 2007.
43. Dhingra R, Vasani RS. Age as a risk factor. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(1):87-91.
44. D'Agostino RB, Sr., Vasani RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
45. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet*. 2008;371(9623):1547-9.
46. Kannel WB, Vasani RS. Is age really a non-modifiable cardiovascular risk factor? *The American journal of cardiology*. 2009;104(9):1307-10.
47. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease: A Prospective Follow-Up Study of 14 786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165-72.
48. Collins GS, Altman DG. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *Bmj*. 2012;344:e4181.
49. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*. 2007;28(19):2375-414.
50. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*. 2012;33(13):1635-701.
51. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
52. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009;27(5):963-75.
53. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *NCHS data brief*. 2013(133):1-8.
54. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2012;60(4):898-905.
55. Felix-Redondo FJ. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en Extremadura. Estudio poblacional.: Universidad de Extremadura; 2012.
56. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):137-49.
57. World Health Organization. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
58. Abraham TM, Pencina KM, Pencina MJ, Fox CS. Trends in diabetes incidence: the Framingham Heart Study. *Diabetes care*. 2015;38(3):482-7.
59. Makarem N, Scott M, Quatromoni P, Jacques P, Parekh N. Trends in dietary carbohydrate consumption from 1991 to 2008 in the Framingham Heart Study Offspring Cohort. *The British journal of nutrition*. 2014:1-14.

60. D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Global heart*. 2013;8(1):11-23.
61. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama*. 1979;241(19):2035-8.
62. Qazi MU, Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. *Global heart*. 2013;8(1):43-8.
63. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115(1):114-26.
64. Wilson PW, Meigs JB. Cardiometabolic risk: a Framingham perspective. *International journal of obesity*. 2008;32 Suppl 2:S17-20.
65. Task Force Members, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.
66. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
67. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
68. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Smith SC, Jr., et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):339-43.
69. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *The New England journal of medicine*. 2010;363(15):1410-8.
70. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and mortality--beyond established causes. *The New England journal of medicine*. 2015;372(7):631-40.
71. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(8):2178-85.
72. Orth SR, Stöckmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro M, Kreusser W, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney international*. 1998;54:926-31.
73. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med*. 2000;133:585-61.
74. Gobierno de Extremadura, Consejería de Salud y Política Social. Plan de Salud de Extremadura 2013-2020. Mérida.: Consejería de Salud y Política Social. Dirección General de Planificación, Calidad y Consumo.; 2013.
75. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EDADES). Madrid: Gobierno de España; 2011.
76. Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *The New England journal of medicine*. 2011;365(19):1812-23.
77. Kannel WB, Gordon T, Dawber TR. Role of lipids in the development of brain infarction: the Framingham study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1974;5(6):679-85.

78. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP. Role of lipids and lipoprotein fractions in atherogenesis: the Framingham study. *Progress in lipid research*. 1981;20:339-48.
79. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Archives of internal medicine*. 1981;141(9):1128-31.
80. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):682-90.
81. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Sasiela WJ, Szarek M, et al. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation*. 2004;110(4):386-91.
82. Murphy C, Bennett K, Fahey T, Shelley E, Graham I, Kenny RA. Statin use in adults at high risk of cardiovascular disease mortality: cross-sectional analysis of baseline data from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *BMJ open*. 2015;5(7):e008017.
83. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong J, Harris F, Hunninghake D, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2002;105(25):2962-7.
84. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
85. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2011;32(14):1769-818.
86. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *The American journal of medicine*. 1977;62(5):707-14.
87. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1979;90(1):85-91.
88. Kannel WB, Gordon T. The search for an optimum serum cholesterol. *Lancet*. 1982;2(8294):374-5.
89. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Huserneau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011;183(16):E1189-202.
90. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:151-83.
91. Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of C, the European Atherosclerosis S, Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217 Suppl 1:S1-44.
92. Grau M, Subirana I, Elosua R, Fito M, Covas MI, Sala J, et al. Why should population attributable fractions be periodically recalculated? An example from cardiovascular risk estimation in southern Europe. *Preventive medicine*. 2010;51(1):78-84.
93. Gimeno Ortiz A, Jiménez Romano R, Vázquez JA, Rueda C. Estudio de la prevalencia de hipercolesterolemia en Extremadura. *Rev San Hig Púb*. 1993;67(4):267-78.

94. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes care*. 1999;22(2):233-40.
95. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56(4):686-95.
96. Middelbeek RJ-W, Horton ES. The role of glucose as an independent cardiovascular risk factor. *Current diabetes reports*. 2007;7:43-9.
97. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1310-7.
98. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 1997;20(7):1183-97.
99. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
100. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):264-70.
101. Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Annals of medicine*. 2014;46(8):684-92.
102. Preiss D, Welsh P, Murray HM, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, et al. Fasting plasma glucose in non-diabetic participants and the risk for incident cardiovascular events, diabetes, and mortality: results from WOSCOPS 15-year follow-up. *European heart journal*. 2010;31(10):1230-6.
103. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *The American journal of cardiology*. 2011;108(3 Suppl):3B-24B.
104. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva.: World Health Organization,; 2006.
105. Fernandez-Berges D, Cabrera de Leon A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(3):241-8.
106. Fernandez-Berges D, Felix-Redondo FJ, Lozano L, Perez-Castan JF, Sanz H, Cabrera De Leon A, et al. [Prevalence of metabolic syndrome estimated with the new World Health Organization recommendations. The HERMEX study]. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2011;25(6):519-24.
107. Barquilla A, Polo J, Gómez-Martino JR, Gómez-Barrado JJ, Martínez-Sánchez JM, Guijarro P, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la población general de la provincia de Cáceres (Estudio SIMCA). *SEMERGEN*. 2009;35(10):489-97.
108. Baena-Diez JM, Elosua R, Cano JF, Masia R, Sala J, Marrugat J, et al. Waist circumference and impaired fasting glucose screening in a Mediterranean population. *Diabetes research and clinical practice*. 2009;86(2):e12-4.
109. Garcia Pérez R, Garcia Moreno R. Prevalencia de síndrome metabólico y enfermedades clínicas asociadas en un grupo de población urbana del Centro de Salud Zona Centro de Badajoz. *SEMERGEN*. 2007;33(9):449-55.
110. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67.

111. Cornier MA, Despres JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(18):1996-2019.
112. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama*. 2014;311(8):806-14.
113. Block JP, Subramanian SV, Christakis NA, O'Malley AJ. Population trends and variation in body mass index from 1971 to 2008 in the Framingham Heart Study Offspring Cohort. *PLoS one*. 2013;8(5):e63217.
114. Fox CS, Pencina MJ, Heard-Costa NL, Shrader P, Jaquish C, O'Donnell CJ, et al. Trends in the association of parental history of obesity over 60 years. *Obesity*. 2014;22(3):919-24.
115. Sleiman D, Al-Badri MR, Azar ST. Effect of mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review. *Frontiers in public health*. 2015;3:69.
116. Flegal KM, Kit BK, Graubard BI. Body mass index categories in observational studies of weight and risk of death. *American journal of epidemiology*. 2014;180(3):288-96.
117. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasani RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(1):39-48.
118. Felix-Redondo FJ, Baena-Diez JM, Grau M, Tormo MA, Fernandez-Berges D. Prevalencia de obesidad y riesgo cardiovascular asociado en la población general de un área de salud de Extremadura. Estudio HERMEX. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición*. 2012;59(3):160-8.
119. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP. Obesity, lipids, and glucose intolerance. The Framingham Study. *The American journal of clinical nutrition*. 1979;32(6):1238-45.
120. Felix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Diez JM, Dégano IR, Cabrera de Leon A, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC public health*. 2013;13(542).
121. Reaven GM, Chen YD. Role of abnormal free fatty acid metabolism in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 1988;85(5A):106-12.
122. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
123. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Madrid 2005.
124. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine*. 2013;368(14):1279-90.
125. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*. 2015;351:h3978.
126. Konstantinidou V, Ruiz LA, Ordovas JM. Personalized nutrition and cardiovascular disease prevention: From Framingham to PREDIMED. *Advances in nutrition*. 2014;5(3):368S-71S.
127. Imes CC, Lewis FM. Family history of cardiovascular disease, perceived cardiovascular disease risk, and health-related behavior: a review of the literature. *The Journal of cardiovascular nursing*. 2014;29(2):108-29.
128. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama*. 2004;291(18):2204-11.

129. Silberberg JS, Wlodarczyk J, Fryer J, Robertson R, Hensley MJ. Risk associated with various definitions of family history of coronary heart disease. *The Newcastle Family History Study II. American journal of epidemiology.* 1998;147(12):1133-9.
130. Kashani M, Eliasson A, Vernalis M, Costa L, Terhaar M. Improving assessment of cardiovascular disease risk by using family history: an integrative literature review. *The Journal of cardiovascular nursing.* 2013;28(6):E18-27.
131. Goldfarb M, Slobod D, Dufresne L, Brophy JM, Sniderman A, Thanassoulis G. Screening Strategies and Primary Prevention Interventions in Relatives of People With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Canadian journal of cardiology.* 2015;31(5):649-57.
132. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-80.
133. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2014;63(5):820-34.
134. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
135. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47.
136. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international.* 2005;67(6):2089-100.
137. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.
138. Eckardt KU, Kasiske BL. Kidney disease: improving global outcomes. *Nature reviews Nephrology.* 2009;5(11):650-7.
139. Uhlig K, Macleod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international.* 2006;70(12):2058-65.
140. Foundation. NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
141. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl.* 2013;3:1-150.
142. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney international.* 2011;80(1):17-28.
143. Montanes Bermudez R, Gracia Garcia S, Perez Surribas D, Martinez Castelao A, Bover Sanjuan J, Sociedad Espanola de Bioquimica Clinica y Patologia M, et al. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia.* 2011;31(3):331-45.
144. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2007;50(2):169-80.
145. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England journal of medicine.* 2006;354(23):2473-83.

146. Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL, et al. [Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. Spanish Society of Nephrology]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2006;26(6):658-65.
147. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
148. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
149. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000;11:155A.
150. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JH, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry*. 2007;53(4):766-72.
151. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
152. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT, Klarenbach S, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):12-21.
153. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(10):2749-57.
154. Gracia-Garcia S, Montanes-Bermudez R, Morales-Garcia LJ, Diez-de Los Rios MJ, Jimenez-Garcia JA, Macias-Blanco C, et al. Current use of equations for estimating glomerular filtration rate in Spanish laboratories. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2012;32(4):508-16.
155. Labrador PJ, Macias M, Mengotti T, Martin Oncinas J. [Systematic estimate of glomerular filtration rate in the health area of Plasencia]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2006;26(4):514.
156. Labrador PJ, Jimenez M, Mengotti T, Labrador J. [Hidden chronic kidney disease. A decimal question]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2008;28(2):228-9.
157. Labrador PJ, Mengotti T, Jimenez M, Macias M, Vicente F, Labrador J, et al. [Occult renal failure in primary care. A women's problem?]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2007;27(6):716-20.
158. Rodriguez Poncelas A, Quesada Sabate M, Coll De Tuero G, Caula Ros J, Gelada-Batlle E, Gomez-Marcos MA, et al. [Prevalence of occult chronic kidney disease and associated variables in a population of patients with type 2 diabetes]. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(6):239-45.
159. Heras M, Guerrero MT, Sow A, Muñoz A, Ridruejo E, Fernandez-Reyes MJ. Enfermedad renal "oculta" en ancianos: ¿continúa "oculta" a los 5 años de seguimiento? *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2015;35(3):343-4.
160. Pena Porta JM, Blasco Oliete M, de Vera Floristan CV. [Occult renal disease and drug prescription in primary care]. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2009;41(11):600-6.
161. Lahoz C, Mostaza JM, Mantilla MT, Taboada M, Tranche S, Martin-Jadraque R, et al. [Occult chronic kidney disease in patients with stable coronary heart disease]. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(7):241-4.
162. Otero A, Abelleira A, Gayoso P. [Occult chronic kidney disease (Ockd), and cardiovascular risk factors. Epidemiologic study]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2005;25(3):275-87.

163. Buitrago F, Calvo JI, Gomez-Jimenez C, Canon L, Robles NR, Angulo E. [Comparison and agreement of the Cockcroft-Gault and MDRD equations to estimate glomerular filtration rate in diagnosis of occult chronic kidney disease]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2008;28(3):301-10.
164. Bustamante J, Gomez-Martinez ML, Bustamante E, Tamayo E. [Occult chronic kidney disease in the ederly with coronary heart disease]. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(13):524; author reply 6.
165. Pozuelos G, Molina L, Diaz Herrera N, Buitrago F. [Prevalence of occult chronic renal disease in hypertensive patients]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2006;26(5):643-4.
166. Redon J, Gil V, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Llisterri JL, et al. The impact of occult renal failure on the cardiovascular risk stratification in an elderly population: the PREV-ICTUS study. *Blood pressure*. 2008;17(4):212-9.
167. Pozuelos G, Molina Martinez L, Romero Perera JJ, Diaz Herrera N, Cañon Barroso L, Buitrago Ramirez F. Prevalencia de insuficiencia renal oculta estimada mediante fórmulas de cálculo del grado de función renal en hipertensos mayores de 60 años, remitidos para medición ambulatoria de la presión arterial. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2007;39(5):247-53.
168. Rodrigo MP, Andres MR. Detección de insuficiencia renal oculta en consulta de atención primaria mediante la aplicación de la ecuación MDRD-abreviada: análisis de 1.000 pacientes. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2006;26(3):339-43.
169. Tranche S, Riesgo Garcia A, Marin Iranzo R, Diaz Gonzalez G, Garcia Fernandez A. Prevalencia de insuficiencia renal "oculta" en población diabética tipo 2. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2005;35(7):359-64.
170. de Frutos E, Lorenz-Castañe G, Manzotti C, Espinola-Rodríguez A. Insuficiencia renal en diabéticos: ¿es la creatinina suficiente para su detección? *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2005;36(10):588.
171. Marco MP, Muray S, Valdivielso JM, Fernandez E. Occult chronic kidney disease: discordance among different methods used to estimate glomerular filtration rate in a healthy population. *Clinical nephrology*. 2009;71(5):475-81.
172. Labrador Gomez PJ, Gonzalez Castillo P, Mengotti Fernandez de los Rios T, Jimenez Alvaro M. [Comments on the comparison and agreement of equations to estimate glomerular filtration rate in diagnosis of occult chronic kidney disease]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2008;28(5):561.
173. Gimeno JA, Lou LM, Molinero E, Campos B, Boned B, Sanchez Vaño R. Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2006;26(5):615-8.
174. Brosius FC, 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation*. 2006;114(10):1083-7.
175. Caravaca F, Arrobas M, Luna E, Naranjo M, Pizarro JL, Sanchez Casado E. Diferencias entre la tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación MDRD y la media del aclaramiento de creatinina y urea en pacientes no seleccionados con insuficiencia renal terminal. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2002;22(5):432-7.
176. Noble E, Johnson DW, Gray N, Hollett P, Hawley CM, Campbell SB, et al. The impact of automated eGFR reporting and education on nephrology service referrals. *Nephrology*,

- dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2008;23(12):3845-50.
177. Richards N, Harris K, Whitfield M, O'Donoghue D, Lewis R, Mansell M, et al. The impact of population-based identification of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(2):556-61.
178. Richards N, Harris K, Whitfield M, O'Donoghue D, Lewis R, Mansell M, et al. Primary care-based disease management of chronic kidney disease (CKD), based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting, improves patient outcomes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(2):549-55.
179. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama*. 2007;298(17):2038-47.
180. McCullough K, Sharma P, Ali T, Khan I, Smith WC, MacLeod A, et al. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(5):1812-21.
181. de Francisco AL, De la Cruz JJ, Cases A, de la Figuera M, Egocheaga MI, Gorriz JJ, et al. [Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2007;27(3):300-12.
182. Salvador Gonzalez B, Rodriguez Pascual M, Ruiperez Guijarro L, Ferre Gonzalez A, Cunillera Puertolas O, Rodriguez Latre LM. [Chronic kidney disease in Primary Health Care: prevalence and associated risk factors]. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2015;47(4):236-45.
183. Titze S, Schmid M, Kottgen A, Busch M, Floege J, Wanner C, et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(3):441-51.
184. Rodriguez Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC nephrology*. 2013;14:46.
185. Gifford FJ, Methven S, Boag DE, Spalding EM, Macgregor MS. Chronic kidney disease prevalence and secular trends in a UK population: the impact of MDRD and CKD-EPI formulae. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2011;104(12):1045-53.
186. Formiga F, Ferrer A, Cruzado JM, Padros G, Fanlo M, Roson B, et al. Geriatric assessment and chronic kidney disease in the oldest old: the Octabaix study. *European journal of internal medicine*. 2012;23(6):534-8.
187. Tavira B, Coto E, Gomez J, Tranche S, Miguelez K, Ortega F, et al. Association between a MYH9 polymorphism (rs3752462) and renal function in the Spanish RENASTUR cohort. *Gene*. 2013;520(1):73-6.
188. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(8):2275-84.
189. Hernandez D, Espejo-Gil A, Bernal-Lopez MR, Mancera-Romero J, Baca-Osorio AJ, Tinahones FJ, et al. Association of HbA1c and cardiovascular and renal disease in an adult Mediterranean population. *BMC nephrology*. 2013;14:151.
190. Carter JL, O'Riordan SE, Eaglestone GL, Delaney MP, Lamb EJ. Chronic kidney disease prevalence in a UK residential care home population. *Nephrology, dialysis, transplantation :*

- official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2008;23(4):1257-64.
191. Cea-Calvo L, Redon J, Marti-Canales JC, Lozano JV, Llisterra JL, Fernandez-Perez C, et al. [Prevalence of low glomerular filtration rate in the elderly population of Spain. The PREV-ICTUS study]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(18):681-7.
 192. Ponte B, Pruijm M, Marques-Vidal P, Martin PY, Burnier M, Paccaud F, et al. Determinants and burden of chronic kidney disease in the population-based CoLaus study: a cross-sectional analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(9):2329-39.
 193. Gomez-Marcos MA, Martinez-Salgado C, Grandes G, Recio-Rodriguez JI, Castano Sanchez Y, Rodriguez Sanchez E, et al. [Subclinical and established kidney disease in recently diagnosed hypertensive patients]. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(6):246-53.
 194. Bruck K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Arnlov J, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30 Suppl 4:iv6-iv16.
 195. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F, Group ES. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.
 196. Robles NR, Felix FJ, Fernandez-Berges D, Perez-Castan JF, Zaro MJ, Lozano L, et al. Cross-sectional survey of the prevalence of reduced estimated glomerular filtration rate, albuminuria and cardiovascular risk in a native Spanish population. *Journal of nephrology*. 2013;26(4):675-82.
 197. Robles NR, Felix FJ, Fernandez-Berges D, Perez-Castan JF, Zaro MJ, Lozano L, et al. Prevalence of abnormal urinary albumin excretion in a population-based study in Spain: results from the HERMEX Study. *European journal of clinical investigation*. 2012;42(12):1272-7.
 198. Thomas B, Wulf S, Bikbov B, Perico N, Cortinovis M, Courville de Vaccaro K, et al. Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015.
 199. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
 200. Reese PP, Boudville N, Garg AX. Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty. *Lancet*. 2015;385(9981):2003-13.
 201. Kainz A, Hronsky M, Stel VS, Jager KJ, Geroldinger A, Dunkler D, et al. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30 Suppl 4:iv113-iv8.
 202. Wetmore JB, Collins AJ. Meeting the World's Need for Maintenance Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015.
 203. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(8):3182-6.
 204. Stevens PE, Farmer CK. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(8):3014-5.
 205. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney international*. 2011;79(12):1341-52.

206. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(7):2034-47.
207. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(7):514-25.
208. Muntner P, Bowling CB, Gao L, Rizk D, Judd S, Tanner RM, et al. Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(9):2200-7.
209. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1662-73.
210. Astor BC, Hallan SI, Miller ER, 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *American journal of epidemiology*. 2008;167(10):1226-34.
211. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney international*. 2011;80(1):93-104.
212. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006;113(23):2713-23.
213. Berhane AM, Weil EJ, Knowler WC, Nelson RG, Hanson RL. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate as predictors of diabetic end-stage renal disease and death. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(10):2444-51.
214. Oh SW, Baek SH, Kim YC, Goo HS, Heo NJ, Na KY, et al. Mild decrease in estimated glomerular filtration rate and proteinuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(6):2284-90.
215. Mafham M, Emberson J, Landray MJ, Wen CP, Baigent C. Estimated glomerular filtration rate and the risk of major vascular events and all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS one*. 2011;6(10):e25920.
216. Calvo Hueros JI, Gomez Jimenez C, Cañon Barroso L, Martín Hidalgo-Barquero MV, Robles NR, Buitrago Ramirez F. Episodios cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal oculta detectada mediante fórmulas de filtrado glomerular. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2008;40(12):623-30.
217. Robles NR, Mena C, Velasco J, Angulo E, Garrote T, Garcia Gallego F, et al. [Microalbuminuria-related cardiovascular risk in diabetic patients and hypertensive (non diabetic) population]. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(6):206-9.
218. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
219. Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen T, Njolstad I, Solbu MD, et al. Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(5):927-37.
220. Sedaghat S, Vernooij MW, Loehrer E, Mattace-Raso FU, Hofman A, van der Lugt A, et al. Kidney Function and Cerebral Blood Flow: The Rotterdam Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015.

221. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney international*. 2011;79(12):1331-40.
222. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *Bmj*. 2013;346:f324.
223. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Archives of internal medicine*. 2007;167(22):2490-6.
224. de Jong PE, Brenner BM. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria. *Kidney international*. 2004;66(6):2109-18.
225. de Zeeuw D, Parekh R, Soman S. CKD treatment: time to alter the focus to albuminuria? *Advances in chronic kidney disease*. 2011;18(4):222-3.
226. Sarnak MJ, Astor BC. Implications of proteinuria: CKD progression and cardiovascular outcomes. *Advances in chronic kidney disease*. 2011;18(4):258-66.
227. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, Atkins R, de Zeeuw D, Cooper M, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(1):75-83.
228. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52.
229. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(3):486-95.
230. Kurella Tamura M, Anand S, Li S, Chen SC, Whaley-Connell AT, Stevens LA, et al. Comparison of CKD awareness in a screening population using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study and CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57(3 Suppl 2):S17-23.
231. Teruel Briones JL, Gomis Couto A, Sabater J, Fernandez Lucas M, Rodriguez Mendiola N, Villafruela JJ, et al. Validation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation in advanced chronic renal failure. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2011;31(6):677-82.
232. Esteve Poblador S, Gorriz Pintado S, Ortuno Alonso M. [Comparison between two equations to estimated glomerular filtration rate]. *Revista clinica espanola*. 2012;212(2):75-80.
233. McFarlane SI, McCullough PA, Sowers JR, Soe K, Chen SC, Li S, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: prevalence of and risk factors for diabetes mellitus in CKD in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57(3 Suppl 2):S24-31.
234. Shafi T, Matsushita K, Selvin E, Sang Y, Astor BC, Inker LA, et al. Comparing the association of GFR estimated by the CKD-EPI and MDRD study equations and mortality: the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *BMC nephrology*. 2012;13:42.
235. Juutilainen A, Kastarinen H, Antikainen R, Peltonen M, Salomaa V, Tuomilehto J, et al. Comparison of the MDRD Study and the CKD-EPI Study equations in evaluating trends of estimated kidney function at population level: findings from the National FINRISK Study.

- Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012;27(8):3210-7.
236. Matsushita K, Tonelli M, Lloyd A, Levey AS, Coresh J, Hemmelgarn BR, et al. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;60(2):241-9.
237. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *Jama*. 2012;307(18):1941-51.
238. Gomez-Marcos MA, Rodriguez Sanchez E, Recio Rodriguez JI, Martin Cantera M, Ramos Blanes R, Garcia Ortiz L. [Differences between the CKD-EPI and the MDRD equations when estimating the glomerular filtration rate in hypertensive patients]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2010;30(4):458-62.
239. Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57(3 Suppl 2):S9-16.
240. Skali H, Uno H, Levey AS, Inker LA, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation. *American heart journal*. 2011;162(3):548-54.
241. Hsu CY, Propert K, Xie D, Hamm L, He J, Miller E, et al. Measured GFR does not outperform estimated GFR in predicting CKD-related complications. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(10):1931-7.
242. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, Burrows NR, Imai K, Eggers P, et al. A health policy model of CKD: 2. The cost-effectiveness of microalbuminuria screening. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(3):463-73.
243. Allison SJ. Chronic kidney disease: The CKD-EPI equation--accurately stratifying risk in CKD. *Nature reviews Nephrology*. 2012;8(7):371.
244. Korhonen PE, Kautiainen H, Jarvenpaa S, Kivela SL. Time to change the glomerular filtration rate estimating formula in primary care? *European journal of internal medicine*. 2012;23(4):355-7.
245. Madero M, Sarnak MJ. Creatinine-based formulae for estimating glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation? *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2011;20(6):622-30.
246. O'Callaghan CA, Shine B, Lasserson DS. Chronic kidney disease: a large-scale population-based study of the effects of introducing the CKD-EPI formula for eGFR reporting. *BMJ open*. 2011;1(2):e000308.
247. Fox CS, Gona P, Larson MG, Selhub J, Tofler G, Hwang SJ, et al. A multi-marker approach to predict incident CKD and microalbuminuria. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(12):2143-9.
248. O'Seaghdha CM, Lyass A, Massaro JM, Meigs JB, Coresh J, D'Agostino RB, Sr., et al. A risk score for chronic kidney disease in the general population. *The American journal of medicine*. 2012;125(3):270-7.
249. Jurkovitz CT, Elliott D, Li S, Saab G, Bomback AS, Norris KC, et al. Physician utilization, risk-factor control, and CKD progression among participants in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(3 Suppl 2):S24-33.
250. Sanchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, Gonzalez-Quintela A, Cabrera M, Quevedo-Aguado L, Fernandez-Labandera C, et al. Estimating the glomerular filtration rate in the

- Spanish working population: chronic kidney disease prevalence and its association with risk factors. *J Hypertens*. 2014;32(10):1970-8; discussion 8.
251. McMahon GM, Preis SR, Hwang SJ, Fox CS. Mid-adulthood risk factor profiles for CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(11):2633-41.
252. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999;33(3):507-17.
253. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney international*. 1998;54(2):561-9.
254. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney international*. 2002;61(5):1887-93.
255. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1990;15(5):458-82.
256. Brown RN, Mohsen A, Green D, Hoefield RA, Summers LK, Middleton RJ, et al. Body mass index has no effect on rate of progression of chronic kidney disease in non-diabetic subjects. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(7):2776-80.
257. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, et al. Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(7):1918-27.
258. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clinical nephrology*. 2002;57(5):327-35.
259. Uhlig K, Levey AS, Sarnak MJ. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Seminars in dialysis*. 2003;16(2):118-27.
260. Weiner DE, Tighiouart H, Griffith JL, Elsayed E, Levey AS, Salem DN, et al. Kidney disease, Framingham risk scores, and cardiac and mortality outcomes. *The American journal of medicine*. 2007;120(6):552 e1-8.
261. McCullough PA, Assad H. Diagnosis of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Blood purification*. 2012;33(1-3):112-8.
262. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154-69.
263. Floege J, Gillespie IA, Kronenberg F, Anker SD, Gioni I, Richards S, et al. Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney international*. 2015;87(5):996-1008.
264. Fort J, Cuevas X, Garcia F, Perez-Garcia R, Lladós F, Lozano J, et al. Mortality in incident haemodialysis patients: time-dependent haemoglobin levels and erythropoiesis-stimulating agent dose are independent predictive factors in the ANSWER study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(8):2702-10.
265. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(8):2208-18.
266. Owada T, Yoshihisa A, Yamauchi H, Iwaya S, Suzuki S, Yamaki T, et al. Adaptive servoventilation improves cardiorenal function and prognosis in heart failure patients with

chronic kidney disease and sleep-disordered breathing. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(4):225-32.

267. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55(2):648-58.

268. Locatelli F, Del Vecchio L. Cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients: potential mechanisms and possibilities of inhibition by resin-based phosphate binders. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2015;13(5):489-99.

269. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97.

270. Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2005;68(4):1413-8.

271. Evolve Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(26):2482-94.

272. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2009;361(21):2019-32.

273. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004;351(13):1296-305.

274. Bello AK, Hemmelgarn B, Lloyd A, James MT, Manns BJ, Klarenbach S, et al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(6):1418-26.

275. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2011;80(6):572-86.

276. Calabrese D. Management of cardiovascular disease in chronic kidney disease: Implications for managed care. *The American journal of managed care*. 2011;17:S412-S18.

277. Losito A, Pittavini L, Ferri C, De Angelis L. Reduced kidney function and outcome in acute ischaemic stroke: relationship to arterial hypertension and diabetes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(3):1054-8.

278. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2004;351(13):1285-95.

279. Kumagai S, Ishii H, Amano T, Uetani T, Kato B, Harada K, et al. Impact of chronic kidney disease on the incidence of peri-procedural myocardial injury in patients undergoing elective stent implantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(3):1059-63.

280. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Archives of internal medicine*. 2006;166(17):1884-91.

281. Betriu A, Martinez-Alonso M, Arcidiacono MV, Cannata-Andia J, Pascual J, Valdivielso JM, et al. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(7):1415-22.

282. Ooi QL, Tow FK, Deva R, Alias MA, Kawasaki R, Wong TY, et al. The microvasculature in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(8):1872-8.

283. Razavian M, Heeley EL, Perkovic V, Zoungas S, Weekes A, Patel AA, et al. Cardiovascular risk management in chronic kidney disease in general practice (the AusHEART study). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(4):1396-402.
284. Vidt DG, Ridker PM, Monyak JT, Schreiber MJ, Cressman MD. Longitudinal assessment of estimated glomerular filtration rate in apparently healthy adults: a post hoc analysis from the JUPITER study (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *Clinical therapeutics*. 2011;33(6):717-25.
285. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012;23(12):1917-28.
286. Saab G, Chen SC, Li S, Bombback AS, Whaley-Connell AT, Jurkovitz CT, et al. Association of physician care with mortality in Kidney Early Evaluation Program (KEEP) participants. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(3 Suppl 2):S34-9.
287. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World journal of nephrology*. 2015;4(1):57-73.
288. Waheed S, Matsushita K, Astor BC, Hoogeveen RC, Ballantyne C, Coresh J. Combined association of creatinine, albuminuria, and cystatin C with all-cause mortality and cardiovascular and kidney outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(3):434-42.
289. Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, Matsushita K, Ballantyne CM, Inker LA, et al. Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(5):653-62.
290. Garcia Gallego F, Robles NR, Matias Orozco N, Mena C, Cidoncha A. [Cystatin C as a mortality predictor in a hypertensive population in Extremadura, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(5):198-200.
291. Shastri S, Katz R, Shlipak MG, Kestenbaum B, Peralta CA, Kramer H, et al. Cystatin C and albuminuria as risk factors for development of CKD stage 3: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57(6):832-40.
292. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*. 2012;367(1):20-9.
293. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England journal of medicine*. 2013;369(10):932-43.
294. Schottker B, Herder C, Muller H, Brenner H, Rothenbacher D. Clinical utility of creatinine- and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(4):879-86.
295. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, Van Lente F, Selvin E, Coresh J. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(10):2214-22.
296. Liu CK, Lyass A, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., Fox CS, Murabito JM. Chronic kidney disease defined by cystatin C predicts mobility disability and changes in gait speed: the Framingham Offspring Study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2014;69(3):301-7.
297. Toft I, Solbu M, Kronborg J, Mathisen UD, Eriksen BO, Storhaug H, et al. Cystatin C as risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in the general population. The Tromso Study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(7):2780-7.

298. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2008;28(3):273-82.
299. Martínez-Castelao A, Gorriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. [Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease]. *Semergen*. 2014;40(8):441-59.
300. Black C, Sharma P, Scotland G, McCullough K, McGurn D, Robertson L, et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technology Assessment*. 2010;114(21):1-181.
301. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2012;156(8):570-81.
302. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney international*. 2011;80(12):1258-70.
303. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2012;379(9811):165-80.
304. Alcazar R, de Francisco AL. [Strategic action of the Spanish Society of Nephrology confronting chronic renal disease]. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2006;26(1):1-4.
305. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney international*. 2004;66(4):1310-4.
306. García Bazaga MA, Ramos Aceitero JM, Alvarez Díaz MM, Grupo de trabajo del Sistema de información sobre enfermos renales en tratamiento renal sustitutivo. *Enfermos renales en tratamiento renal sustitutivo en Extremadura*. Junta de Extremadura, Consejería de Sanidad y Dependencia, Dirección General de Gestión del Conocimiento y Calidad Sanitaria, ed. Mérida2006.
307. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Documento marco sobre la enfermedad renal crónica (ERC) dentro de la estrategia de abordaje a la cronicidad en el SNS. Madrid2015.
308. Gimeno Ortiz A, Jimenez Romano R, Mangas Reina JM. [The effect of exogenous factors on serum cholesterol concentrations and the possibilities for community intervention. Extremadura II]. *Revista de sanidad e higiene pública*. 1994;68(4):455-63.
309. Villar Alvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, del Rey Calero J. [Cardiovascular mortality in Spain and its autonomous communities (1975-1992)]. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(9):321-7.
310. Cosin Aguilar J, Rodríguez Padial L, Hernández Martínez A, Aguilar Llopis A, Zamorano Gomez JL. Riesgo cardiovascular en diabetes mellitus e hipertensión arterial en España. Estudio CORONARIA. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(4):126-32.
311. Cosin Aguilar J, Rodríguez Padial L, Zamorano Gomez JL, Arístegui Urrestarazu R, Armada Pelaez B, Hernández Martínez A, et al. Diferencias de riesgo coronario en pacientes hipertensos de las Comunidades Autónomas. Estudio CORONARIA. *Revista clínica española*. 2004;204(12):614-25.
312. Cosin Aguilar J, Hernández Martínez A, Rodríguez Padial L, Zamorano Gomez JL, Arístegui Urrestarazu R, Armada Pelaez B, et al. Valoración de riesgo cardiovascular en grupos de población. Comparación de los sistemas Score y Framingham en pacientes hipertensos. *Revista clínica española*. 2006;206(4):182-7.
313. Cosin Aguilar J, Hernández Martínez A, Masramon Morell X, Arístegui Urrestarazu R, Aguilar Llopis A, Zamorano Gomez JL, et al. Sobrepeso y obesidad en pacientes con hipertensión arterial. Estudio CORONARIA. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(17):641-5.

314. Cosin Aguilar J, Hernandiz Martinez A, Aristegui Urrestarazu R, Masramon Morell X, Aguilar Llopis A, Rodriguez Padial L, et al. Riesgo coronario y prevalencia de cardiopatías en pacientes hipertensos con afectación renal en atención primaria. *Revista española de cardiología*. 2006;59(10):1026-32.
315. Felix-Redondo FJ, Fernandez-Berges D, Palomo Cobos L, Buitrago Ramirez F, Perez Castan JF, Lozano Mera L. [Prevalence alcohol consumption and cardiovascular risk factors in an Extremadura health area. Hermex study]. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2012;44(4):201-8.
316. Robles NR, Felix FJ, Fernandez-Berges D, Perez-Castan J, Zaro MJ, Lozano L, et al. Prevalence of abnormal urinary albumin excretion in elderly people: a Spanish survey. *International urology and nephrology*. 2013;45(2):553-60.
317. Felix-Redondo FJ, Fernandez-Berges D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(8):726-33.
318. Felix-Redondo FJ, Fernandez-Berges D, Calderon A, Consuegra-Sanchez L, Lozano L, Barrios V. Prevalence of left-ventricular hypertrophy by multiple electrocardiographic criteria in general population: Hermex study. *J Hypertens*. 2012;30(7):1460-7.
319. Palomo L, Felix-Redondo FJ, Lozano-Mera L, Perez-Castan JF, Fernandez-Berges D, Buitrago F. Cardiovascular risk factors, lifestyle, and social determinants: a cross-sectional population study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2014;64(627):e627-33.
320. Grau M, Baena-Diez JM, Felix-Redondo FJ, Fernandez-Berges D, Comas-Cufi M, Fores R, et al. Estimating the risk of peripheral artery disease using different population strategies. *Preventive medicine*. 2013;57(4):328-33.
321. Grau M, Elosua R, Cabrera de Leon A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, et al. [Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study]. *Revista española de cardiología*. 2011;64(4):295-304.
322. Baena-Diez JM, Felix FJ, Grau M, Cabrera de Leon A, Sanz H, Leal M, et al. [Risk factor treatment and control in relation to coronary disease risk in the Spanish population of the DARIOS Study]. *Revista española de cardiología*. 2011;64(9):766-73.
323. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
324. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
325. León M, Andrés EM, Cordero A, Pascual I, Vispe C, Laclaustra M, et al. Relación entre el síndrome metabólico y la mortalidad por cardiopatía isquémica en España. *Revista española de cardiología*. 2009;62(12):1469-72.
326. Gómez Barrado JJ, Gómez-Martino JR, Polo J, Barquilla A. Prevalence of metabolic syndrome in Extremadura, Spain. *Revista española de cardiología*. 2010;63(5):612-3.
327. Robles NR, Velasco J, Mena C, Angulo E, Garrote T, en representación de los investigadores del estudio MICREX. Microalbuminuria en pacientes diabéticos y en pacientes con hipertensión arterial: estudio de una cohorte de 979 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(20):761-4.
328. Robles NR, Marcos G, Barroso S, Sanchez Munoz-Torrero JF, en representación de los investigadores participantes en el estudio Cofre. [Glucose metabolism disorders in the risk factor control in Extremadura Study (COFRE Study)]. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutricion*. 2010;57(4):147-54.

329. Robles NR, Barroso S, Marcos G, Sanchez Muñoz-Torrero JF, en representación de los investigadores participantes en el Estudio COFRE. Control de la dislipemia en pacientes diabéticos en Extremadura. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutricion*. 2009;56(3):1112-1117.
330. Robles NR, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Labrador PJ, Urbano JM, Cancho B. Prevalence and significance of mild renal dysfunction in a group of hypertensive patients followed-up in Hypertension Units. *Port J Nephrol Hypert*. 2010;24(2):153-7.
331. Fernandez-Berges D, Felix-Redondo FJ, Consuegra-Sanchez L, Lozano-Mera L, Miranda Diaz I, Duran Guerrero M, et al. Myocardial infarction in older than 75 years: An increasing population. CASTUO Study. *Revista clinica espanola*. 2015;215(4):195-203.
332. Fernandez-Berges D, Consuegra-Sanchez L, Felix-Redondo FJ, Robles NR, Galan Montejano M, Lozano-Mera L. Clinical characteristics and mortality of heart failure. INCAex study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213(1):16-24.
333. Felix-Redondo FJ, Consuegra-Sanchez L, Ramirez-Moreno JM, Lozano L, Escudero V, Fernandez-Berges D. Ischemic stroke mortality tendency (2000-2009) and prognostic factors. ICTUS Study-Extremadura (Spain). *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213(4):177-85.
334. de la Peña A, Suárez C, Cuende I, Muñoz Rodríguez M, Garre J, Camafort M, et al. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(2):44-9.
335. Prieto L, Robles E. Obesidad en escolares extremeños. *SEMERGEN*. 2002;28(1):6-10.
336. Torres MD, Tormo MA, Campillo C, Carmona MI, Torres M, Reymundo M, et al. Factores etiológicos y de riesgo cardiovascular en niños extremeños con obesidad. Su relación con la resistencia a la insulina y la concentración plasmática de adipocitocinas. *Revista espanola de cardiologia*. 2008;2008(61):9.
337. Prieto L, Arroyo Díez J, Vadillo JM, Mateos Montero C, Galan Rebollo A. Prevalencia de hiperlipidemia en niños y adolescentes de la provincia de Cáceres. *Revista espanola de salud publica*. 1998;72(4):343-55.
338. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *Journal of chronic diseases*. 1967;20(7):511-24.
339. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *The American journal of cardiology*. 1976;38(1):46-51.
340. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
341. Gordon T, Kannel WB. Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy, and application. *American heart journal*. 1982;103(6):1031-9.
342. D'Agostino RB, Lee ML, Belanger AJ, Cupples LA, Anderson K, Kannel WB. Relation of pooled logistic regression to time dependent Cox regression analysis: the Framingham Heart Study. *Statistics in medicine*. 1990;9(12):1501-15.
343. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83(1):356-62.
344. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Archives of internal medicine*. 1993;153(2):154-83.
345. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. *Diabetes care*. 2015;38(Supplement 1):S1-S94.
346. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994;89(3):1333-445.
347. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
348. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, estimation Sgor. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93(2):172-6.

349. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *Bmj*. 2007;335(7611):136.
350. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *Bmj*. 2008;336(7659):1475-82.
351. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
352. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(3):205-15.
353. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart*. 2008;94(1):34-9.
354. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *Bmj*. 2010;340:c2442.
355. Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. *Bmj*. 2009;339:b2584.
356. Siontis GC, Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *Bmj*. 2012;344:e3318.
357. Tunstall-Pedoe H. Cardiovascular Risk and Risk Scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: how to choose. *Heart*. 2011;97(6):442-4.
358. Grau M, Marrugat J. [Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease]. *Revista espanola de cardiologia*. 2008;61(4):404-16.
359. de Lemos JA, Lloyd-Jones DM. Multiple biomarker panels for cardiovascular risk assessment. *The New England journal of medicine*. 2008;358(20):2172-4.
360. Royo-Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Villar Alvarez F, Sans S, Perez A, Pedro-Botet J, et al. [Statement of the Spanish Interdisciplinary Cardiovascular Prevention Committee (CEIPC) on the 2012 European Cardiovascular Prevention Guidelines]. *Revista espanola de salud publica*. 2013;87(2):103-20.
361. Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *Journal of epidemiology and community health*. 1998;52(11):707-15.
362. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masia R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2007;14(5):653-9.
363. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Revista espanola de cardiologia*. 2003;56(3):253-61.
364. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *Journal of epidemiology and community health*. 2003;57(8):634-8.
365. Ramos R, Solanas P, Cordon F, Rohlfes I, Elosua R, Sala J, et al. [Comparison of population coronary heart disease risk estimated by the Framingham original and REGICOR calibrated functions]. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(14):521-6.
366. Baena Diez JM, Salas Gaetgens LH, Altes Vaques E, Sanchez Perez R. [REGICOR better than Framingham coronary risk function in Spain: good news for our patients]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(15):597-8; author reply 8.

367. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *Journal of epidemiology and community health*. 2007;61(1):40-7.
368. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]. *Revista espanola de cardiologia*. 2011;64(5):385-94.
369. Comin E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gene-Badia J, et al. [Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms]. *Revista espanola de cardiologia*. 2007;60(7):693-702.
370. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. [Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain]. *Revista espanola de cardiologia*. 2007;60(5):476-85.
371. Marrugat J, Sala J. [New instruments, same risks]. *Revista espanola de cardiologia*. 2007;60(5):464-7.
372. Buitrago Ramirez F, Canon Barroso L, Diaz Herrera N, Cruces Muro E, Bravo Simon B, Perez Sanchez I. [Comparison of the SCORE function chart and the Framingham-REGICOR equation to estimate the cardiovascular risk in an urban population after 10 years of follow-up]. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(10):368-73.
373. Ramos R, Solanas P, Subirana I, Vila J. [Comparison of the SCORE and Framingham-REGICOR functions for cardiovascular risk assesment]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(12):477-8.
374. Buitrago F, Canon Barroso L, Diaz Herrera N, Cruces E. [Analysis of predictive value of Framingham-REGICOR and SCORE functions in primary health care]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(20):797.
375. Buitrago F, Canon-Barroso L, Diaz-Herrera N, Cruces-Muro E, Escobar-Fernandez M, Serrano-Arias JM. [Comparison of the REGICOR and SCORE function charts for classifying cardiovascular risk and for selecting patients for hypolipidemic or antihypertensive treatment]. *Revista espanola de cardiologia*. 2007;60(2):139-47.
376. Felix-Redondo FJ. Comienza la fase de seguimiento de la población. 2015 [updated June 26th, 2015; cited 2015 August 18th]. Available from: <http://hermex.grimex.org/uncategorized/comienza-la-fase-de-seguimiento-de-la-poblacion/>.
377. van Staa TP, Gulliford M, Ng ES, Goldacre B, Smeeth L. Prediction of cardiovascular risk using Framingham, ASSIGN and QRISK2: how well do they predict individual rather than population risk? *PloS one*. 2014;9(10):e106455.
378. Gomez-Marcos MA, Gonzalez-Elena LJ, Recio-Rodriguez JI, Rodriguez-Sanchez E, Magallon-Botaya R, Munoz-Moreno MF, et al. Cardiovascular risk assessment in hypertensive patients with tests recommended by the European Guidelines on Hypertension. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(3):515-22.
379. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. *Archives of internal medicine*. 2001;161(22):2657-60.
380. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *The New England journal of medicine*. 2006;355(25):2631-9.
381. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, but not high sensitivity C-reactive protein, improves cardiovascular risk prediction in the general population. *European heart journal*. 2007;28(11):1374-81.
382. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(3):217-24.
383. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(20):2107-16.

384. Shlipak MG, Ix JH, Bibbins-Domingo K, Lin F, Whooley MA. Biomarkers to predict recurrent cardiovascular disease: the Heart and Soul Study. *The American journal of medicine*. 2008;121(1):50-7.
385. Ito H, Pacold IV, Durazo-Arvizu R, Liu K, Shlipak MG, Goff DC, Jr., et al. The effect of including cystatin C or creatinine in a cardiovascular risk model for asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American journal of epidemiology*. 2011;174(8):949-57.
386. Soveri I, Arnlov J, Berglund L, Lind L, Fellstrom B, Sundstrom J. Kidney function and discrimination of cardiovascular risk in middle-aged men. *Journal of internal medicine*. 2009;266(4):406-13.
387. Chen SC, Su HM, Tsai YC, Huang JC, Chang JM, Hwang SJ, et al. Framingham risk score with cardiovascular events in chronic kidney disease. *PloS one*. 2013;8(3):e60008.
388. Chang A, Kramer H. Should eGFR and albuminuria be added to the Framingham risk score? *Chronic kidney disease and cardiovascular disease risk prediction*. *Nephron Clinical practice*. 2011;119(2):c171-7; discussion c7-8.
389. Drawz PE, Baraniuk S, Davis BR, Brown CD, Colon PJ, Sr., Cujyet AB, et al. Cardiovascular risk assessment: addition of CKD and race to the Framingham equation. *American heart journal*. 2012;164(6):925-31 e2.
390. Hallan SI. Chronic kidney disease: a new opportunity for better cardiovascular risk stratification. *Journal of internal medicine*. 2009;266(4):414-7.
391. Foley RN, Collins AJ. A novel model of cardiovascular risk based on kidney function. *Am J Nephrol*. 2011;34(6):505-11.
392. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2008;102(1):47-53.
393. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, Griffith J, Naimark DM, Walker S, et al. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158(8):596-603.
394. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. *Lancet*. 1999;353(9164):1547-57.
395. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *The New England journal of medicine*. 1998;339(13):861-7.
396. Marcos G, Robles NR, Barroso S, Sanchez Muñoz-Torrero J, por los investigadores participantes en el estudio COFRE. Control de la dislipemia y uso de hipolipemiantes en Extremadura: resultados del estudio de Control de Factores de Riesgo de Extremadura (Estudio COFRE). *Clin Invest Arterioscl*. 2009;21(2):56-61.
397. Abellan J, Ruilope LM, Leal Hernandez M, Armario P, Tiberio Lopez G, Martell N. Control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ictus atendidos en Atención Primaria en España. Estudio ICTUSCARE. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(8):329-35.
398. Rodríguez Chamorro MA, García Jiménez E, Rodríguez Chamorro A, Pérez Merino EM, Amariles P, Martínez Martínez F, et al. Influencia de las características sociodemográficas y clínicas en la adherencia al tratamiento farmacológico de pacientes con riesgo cardiovascular. *Pharm Care Esp*. 2012;14(4):138-45.
399. Royo-Bordonada MA, Lobos JM, Brotons C, Villar F, de Pablo C, Armario P, et al. [The condition of the cardiovascular prevention in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(1):7-14.
400. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *The New England journal of medicine*. 2007;356(23):2388-98.

401. Heras M, Marrugat J, Aros F, Bosch X, Enero J, Suarez MA, et al. [Reduction in acute myocardial infarction mortality over a five-year period]. *Revista española de cardiología*. 2006;59(3):200-8.
402. Gil M, Marrugat J, Sala J, Masia R, Elosua R, Albert X, et al. Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Gerona, Spain. *The REGICOR Investigators. Circulation*. 1999;99(13):1767-73.
403. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
404. Elosua R. [Collaboration between public health and health assistance in the decrease of cardiovascular mortality]. *Revista española de salud pública*. 2008;82(4):367-70.
405. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud*. Madrid2006.
406. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. *Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud*. Madrid2011.
407. Ministerio de Sanidad y Política Social. *Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud*. Madrid2009.
408. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud*. Madrid2007.
409. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud*. Actualización. Madrid2012.
410. Consejería de Salud y Consumo, Dirección General de Planificación Ordenación y Coordinación Sanitarias. *Plan de Salud de Extremadura 2005-2008*. Mérida: Junta de Extremadura; 2005.
411. Junta de Extremadura, Consejería de Salud y Consumo. *Plan Integral sobre Enfermedades Cardiovasculares de Extremadura 2007-2011*. Mérida: Junta de Extremadura; 2006.
412. Junta de Extremadura, Consejería de Sanidad y Dependencia, Dirección General de Planificación Ordenación y Coordinación Sanitarias. *Plan Integral de Diabetes 2007-2012*. Mérida: Junta de Extremadura; 2007.
413. Gobierno de Extremadura, Consejería de Salud y Política Social. *Plan Integral de Enfermedades Cardiovasculares de Extremadura 2013-2016*. Mérida: Gobierno de Extremadura.; 2013.
414. Cancho B, Casado I, Cimborra A, Luengo LM, Marcos G, Miguela F, et al. Documento de Consenso Extremeño sobre Riesgo Cardiovascular. Documento "CERCA". Madrid.2008. 80 p.
415. Sanchez-Celaya del Pozo M, Tranche Iparraguirre S. [Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease: Coordination opportunity]. *Atencion primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2014;46(9):453-4.
416. Preiss D, Kristensen SL. The new pooled cohort equations risk calculator. *The Canadian journal of cardiology*. 2015;31(5):613-9.
417. Ozyilmaz A, de Jong PE, Gansevoort RT. Screening for chronic kidney disease can be of help to prevent atherosclerotic end-organ damage. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(11):4046-52.
418. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Annals of clinical biochemistry*. 2009;46(Pt 3):205-17.
419. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-54.

420. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney international Supplement*. 2012;2(4):279-335.
421. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgraduate medicine*. 2011;123(6 Suppl 1):3-36.
422. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2889-934.
423. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl*. 2013;3:259-305.
424. Parra-Ortega I, Jonguitud-Diaz V. La fórmula de Friedewald no debe ser utilizada para el cálculo de colesterol de baja densidad. *Rev Mex Patol Clin*. 2007;54(3):112-5.
425. Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas del Padrón continuo. Datos provisionales a 1 de enero de 2015.: Instituto Nacional de Estadística; 2015 [cited 2015 24 agosto]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>.
426. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
427. García Pérez MA, Martín Moreno V, Ramírez Puerta D, González Martínez Y, Hidalgo Vicario I, Escribano Ceruelo E, et al. Factores socioeconómicos y frecuentación en las consultas de medicina de familia de la red sanitaria pública madrileña. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2007;21(3):219-26.
428. Llorente Alvarez S, Lopez Ruiz T, Garcia Lavandera LJ, Alonso Fernandez M, Alonso Arias P, Munoz Baragano P. [Profile of the over-user of a health center]. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 1996;17(2):100-6.
429. Fernandez JL, Bolibar I, Lopez J, Sanz E. [The impact of primary health care reform in the utilization of medical and nursing services. Working Group on the Utilization of of Health Services]. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 1996;18(2):52-7.
430. Ortega Tallón MA, Roca Figueres G, Iglesias Rodríguez M, Jurado Serrano JM. Pacientes hiperfrecuentadores de un centro de atención primaria: características sociodemográficas, clínicas y de utilización de los servicios sanitarios. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*. 2004;33(2):78-85.
431. Rivera Casares F, Illana Mayordomo A, Oltra Benavent A, Narvaez Hostaled M, Benlloch C, Rovira Pena B. [Characteristics of patients who do not use primary care services]. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2000;14(2):117-21.
432. Salomon JA, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD, Lopez AD, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2144-62.
433. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes & metabolism*. 2002;28(5):364-76.
434. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
435. Gobierno de Extremadura, Consejería de Sanidad y Política Social. Plan Integral de Diabetes de Extremadura 2014-2018. Mérida: Gobierno de Extremadura,; 2014.
436. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain.

- Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Revista española de cardiología*. 2008;61(10):1030-40.
437. Kannel WB, McGee DL. Composite scoring--methods and predictive validity: insights from the Framingham Study. *Health services research*. 1987;22(4):499-535.
438. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.
439. Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guayar Castellón P, Lopez García E, Puente Mendizabal MT, Del Rey Calero J. Distribución geográfica de las enfermedades cardiovasculares en España: la mortalidad es mayor en las regiones del sur y del mediterráneo. *Cardiovascular Risk Factors*. 2000;9:311-8.
440. García Fuentes M. Evolución del consumo y gasto de los fármacos hipolipemiantes en España, (2002-2012). Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015.
441. Brotons C, Calvo-Bonacho E, Moral I, Garcia-Margallo MT, Cortes-Arcas MV, Puig M, et al. Impact of the new American and British guidelines on the management and treatment of dyslipidemia in a Spanish working population. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(11):906-11.
442. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegria Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. [Spanish interdisciplinary committee for cardiovascular disease prevention and the spanish society of cardiology position statement on dyslipidemia management. Differences between the European and american guidelines]. *Semergen*. 2015;41(3):149-57.
443. de Francisco AL. Sustainability and equity of renal replacement therapy in Spain. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2011;31(3):241-6.
444. Levin A, Stevens PE. Early detection of CKD: the benefits, limitations and effects on prognosis. *Nature reviews Nephrology*. 2011;7(8):446-57.
445. Castellano I, Gallego S, Labrador PJ, Covarsi A. [The start of dialysis treatment in a Spanish department]. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2006;26(3):379-81.
446. Castellano I, Gallego S, Labrador PJ, Gomez-Martino JR, Covarsi A. [The start of renal replacement therapy in a Spanish department]. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2006;26(4):445-51.
447. Wang V, Maciejewski ML, Hammill BG, Hall RK, Van Scoyoc L, Garg AX, et al. Recognition of CKD after the introduction of automated reporting of estimated GFR in the Veterans Health Administration. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(1):29-36.
448. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clinical chemistry*. 2006;52(1):5-18.
449. Shastri S, Tighiouart H, Katz R, Rifkin DE, Fried LF, Shlipak MG, et al. Chronic kidney disease in octogenarians. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(6):1410-7.
450. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;51(3):395-406.
451. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *Jama*. 2011;305(15):1545-52.

452. Lim WH, Lewis JR, Wong G, Turner RM, Lim EM, Thompson PL, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate by the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equations with and without Cystatin C for predicting clinical outcomes in elderly women. *PloS one*. 2014;9(9):e106734.
453. Hellemons ME, Denig P, de Zeeuw D, Voorham J, Lambers Heerspink HJ. Is albuminuria screening and treatment optimal in patients with type 2 diabetes in primary care? Observational data of the GIANNT cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;28(3):706-15.
454. Lambers Heerspink HJ, Kropelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D, Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint C. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(8):2055-64.
455. Fotheringham J, Campbell MJ, Fogarty DG, El Nahas M, Ellam T. Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the estimation of measured albumin excretion rate: derivation and validation of an estimated albumin excretion rate equation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(3):405-14.
456. Abdelmalek JA, Gansevoort RT, Lambers Heerspink HJ, Ix JH, Rifkin DE. Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the assessment of albuminuria: a diagnostic test study from the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(3):415-21.
457. Smith ER, Cai MM, McMahon LP, Wright DA, Holt SG. The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(4):1534-41.
458. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785-95, W-270, W-1, W-2, W-3, W-4, W-5, W-6, W-7, W-8.
459. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(1):154-60.
460. Kalantar-Zadeh K, Amin AN. Toward more accurate detection and risk stratification of chronic kidney disease. *Jama*. 2012;307(18):1976-7.
461. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *The New England journal of medicine*. 2015;372(14):1333-41.
462. Villar F, Banegas JR, de Mata J, Rodriguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis;; 2007.
463. Perez-Manchon D, Alvarez-Garcia GM, Gonzalez-Lopez E. Percepción de riesgo cardiovascular en una población ambulatoria de la Comunidad de Madrid. *Hipertension y riesgo vascular*. 2015;32(3):100-4.
464. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *American journal of public health and the nation's health*. 1951;41(3):279-81.
465. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *European heart journal*. 1994;15(10):1300-31.

466. Chamnan P, Simmons RK, Hori H, Sharp S, Khaw KT, Wareham NJ, et al. A simple risk score using routine data for predicting cardiovascular disease in primary care. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2010;60(577):e327-34.
467. Amor AJ, Masana L, Soriguer F, Goday A, Calle-Pascual A, Gaztambide S, et al. Estimación del riesgo cardiovascular en España según la guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(5):417-25.
468. Martín-Baranera M, Campo C, Coca A, de la Figuera M, Marín R, Ruilope LM, et al. Estratificación y grado de control del riesgo cardiovascular en la población hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRESS. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(7):247-51.
469. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *The New England journal of medicine*. 2006;355(25):2615-7.
470. Karmali KN, Goff DC, Jr., Ning H, Lloyd-Jones DM. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):959-68.
471. Johnson KM, Dowe DA. Accuracy of statin assignment using the 2013 AHA/ACC Cholesterol Guideline versus the 2001 NCEP ATP III guideline: correlation with atherosclerotic plaque imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):910-9.
472. Colantonio LD, Baber U, Banach M, Tanner RM, Warnock DG, Gutierrez OM, et al. Contrasting Cholesterol Management Guidelines for Adults with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(5):1173-80.
473. Tonelli M. We don't prescribe statins to lower cholesterol: we prescribe statins to reduce vascular risk. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(5):1001-3.
474. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(4):251-62.
475. Major RW, Cheung CK, Gray LJ, Brunskill NJ. Statins and Cardiovascular Primary Prevention in CKD: A Meta-Analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(5):732-9.
476. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
477. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(8):1825-33.
478. Robles NR, Cid MC, Pizarro JL, Sanchez-Casado E. End-stage renal failure due to diabetic nephropathy in Spain. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1996;11(2):393-4.
479. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Arroyo D, Luño J. Hiperuricemia, gota y enfermedad renal crónica. *Nefrología Sup Ext*. 2012;3(2):8-15.
480. Prasad Sah OS, Qing YX. Associations between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review. *Nephro-urology monthly*. 2015;7(3).
481. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Molina A, Rodríguez A, Alvarez-Ude F. Utilidad del ácido úrico como marcador de mortalidad global en una cohorte de ancianos. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2012;32(1):67-72.
482. Neri L, Rocca Rey LA, Lentini KL, Hinyard LJ, Pinsky B, Xiao H, et al. Joint Association of Hyperuricemia and Reduced GFR on Cardiovascular Morbidity: A Historical Cohort Study Based on Laboratory and Claims Data From a National Insurance Provider. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;58(3):398-408.

483. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Kramer BK, et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015.
484. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric Acid and Incident Kidney Disease in the Community. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(6):1204-11.
485. Cebollada J, Gimeno JA. Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertension y riesgo vascular*. 2012;29(2):36-43.
486. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincon A, et al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(8):1388-93.
487. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;61(1):134-46.
488. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C, Pedcchioli S, Simonetti M, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):694-700.
489. Pérez-Durillo FT, Villarejo-Villar AB, Pérez-Durillo J, Ribes-Bautista AI, Macías-Ortiz de Galisteo C. Enfermedad renal oculta a través de las ecuaciones de filtrado glomerular en Atención Primaria. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2014;34(5):676-8.
490. Tanaka K, Hara S, Kushiyaama A, Ubara Y, Yoshida Y, Mizuiri S, et al. Risk of macrovascular disease stratified by stage of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients: critical level of the estimated glomerular filtration rate and the significance of hyperuricemia. *Clinical and experimental nephrology*. 2011;15(3):391-7.
491. Drawz PE, Archdeacon P, McDonald CJ, Powe NR, Smith KA, Norton J, et al. CKD as a Model for Improving Chronic Disease Care through Electronic Health Records. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(8):1488-99.
492. Heras M. Estudio clínico de la enfermedad renal crónica en el paciente anciano. Salamanca.: Universidad de Salamanca; 2012.
493. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(10):3286-95.
494. De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C, Borrelli S, Cianciaruso B, Di Iorio B, et al. Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(10):2421-8.

9. COMUNICACIONES DURANTE LA REALIZACIÓN DE LA TESIS.

Póster: **Control lipídico en población diabética del Área de Salud de Cáceres.**

Autores: Jiménez MC, Cebrián CJ, González S, Polanco S, **Labrador PJ**, Marín JP, García-Bernalt V, Gallego S, Castellano I, Gómez-Martino JR.

XLIV Congreso Nacional de la SEN. Barcelona. Octubre 2014.

Nefrología 2014;34(S1):30

Póster: **Metabolic syndrome and kidney damage.**

Autores: Cebrián C, González S, Jiménez M, **Labrador PJ**, Marín JP, García-Bernalt V, Gallego S, Castellano I, Deira J, Novillo R, Gómez-Martino JR.

24th Scientific Meeting European Society of Hypertension. Atenas (Grecia). Junio 2014.

Journal of Hypertension 2014;32(e-S 1):e362.

Póster moderado: **Control lipídico en población diabética del Área de Salud de Cáceres.**

Autores: Jiménez Herrero MC, Cebrián Andrada CJ, González Sanchidrián S, **Labrador PJ**, Marín JP, García-Bernalt V, Gallego S, Castellano I, Gómez-Martino JR, Deira J.

19ª Reunión Nacional de la SEH-LELHA. Barcelona. Marzo 2014.

Hipertensión y Riesgo Vascular 2014;31(Esp congreso):71.

Póster: **Prevalencia de hiperuricemia y asociación con factores de riesgo cardiovascular.**

Autores: Cebrián CJ, Rangel G, González Sanchidrián S, **Labrador PJ**, Marín JP, García-Bernalt V, Gallego S, Castellano I, Deira J, Gómez-Martino JR.

XLIII Congreso Nacional de la SEN. Bilbao. Octubre 2013.

Nefrología 2013; (S):28.

Póster: **Riesgo de progresión renal e inicio de tratamiento renal sustitutivo en población diabética en la provincia de Cáceres.**

Autores: González Sanchidrián S, Cebrián CJ, Rangel G, Jiménez MC, **Labrador PJ**, Marín JP, Gallego S, García-Bernalt V, Castellano I, Gómez-Martino JR.

XLIII Congreso Nacional de la SEN. Bilbao. Octubre 2013.

Nefrología 2013; (S):32.

Póster: **Risk stratification for chronic kidney disease in diabetics patients.**

Autores: González Sanchidrián S, Rangel G, Cebrián C, **Labrador PJ**, Marín JP, Novillo R, García-Bernalt V, Gallego S, Castellano I, Deira J, Gómez-Martino JR.

23rd European Meeting on Hypertension and cardiovascular protection. Milán (Italia). Junio 2013.

Journal of Hypertension. 2013;31(e-Supplement A):e342.PP22.199

Comunicación oral: **Nueva clasificación de enfermedad renal crónica. Nos permite predecir eventos renales en pacientes diabéticos.**

Autores: González-Sanchidrián S, Cebrián CJ, Rangel G, Jiménez MC, **Labrador PJ**, Marín JP, Gallego S, García-Bernalt V, Castellano I, Gómez-Martino JR.

XXI Reunión de la Sociedad Extremeña de Nefrología. Almedralejo (Badajoz). Abril 2013.

Póster: **Estratificación del riesgo cardiovascular y de progresión renal en población diabética.**

Autores: González-Sanchidrián S, Cebrián CJ, Rangel G, Jiménez M, **Labrador PJ**, Marín JP, García-Bernalt V, Gallego S, Deira JL, Gómez-Martino JR.

18ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Valencia. Marzo 2013.

Comunicación oral: **Prevalencia de hiperuricemia y asociación con factores de riesgo cardiovascular.**

Autores: Cebrián CJ, Rangel G, González S, **Labrador PJ**, Marín JP, García-Bernalt V, Gallego S, Castellano I, Novillo R, Deira JL, Gómez-Martino JR.

X Congreso de la Sociedad Extremeña de Hipertensión. Cáceres. Noviembre 2012.

Póster: **Importancia de la albuminuria en la estratificación del riesgo renal.**

Autores: González S, Cebrián CJ, Rangel G, **Labrador PJ**, Marín JP, García-Bernalt V, Gallego MS, Castellano I, Deira JL, Novillo RA, Gómez-Martino JR.

I Congreso de la Sociedad Extremeña de Diabetes. Cáceres. Noviembre 2012.

Extremadura Médica 2013;17(marzo):22.

Póster: **Deficiente control del perfil lipídico en pacientes con ERC.**

Autores: Cebrián CJ, Mora MT, Rangel G, **Labrador PJ**, Marín JP, Novillo R, Gallego S, García-Bernal V, Castellano I, Gómez-Martino JR.

VII Iberoamericano. XLII Congreso Nacional de la SEN. Maspalomas (Gran Canaria). Octubre 2012.

Nefrología 2012;32 (s3):26.

Póster: **Riesgo de progresión renal en población extremeña.**

Autores: Cebrián CJ, Mora MT, Rangel G, **Labrador PJ**, Marín JP, García-Bernal V, Novillo R, Gallego S, Castellano I, Gómez-Martino JR.

VII Iberoamericano. XLII Congreso Nacional de la SEN. Maspalomas (Gran Canaria). Octubre 2012.

Nefrología 2012;32 (s3):66.

Póster: **Dyslipidemia prevalence in general population from a Spanish health area.**

Autores: Cebrián CJ, Mora MT, Rangel G, **Labrador PJ**, Marín JP, Gallego S, García-Bernalt V, Castellano I, Novillo R, Deira JL, Gómez-Martino JR.

22nd European Meeting on Hypertension. Londres. Abril 2012.

Journal of Hypertension 30 (e-S A):e419.2012.

Póster: **Albuminuria como estimación de lesión de órgano diana en pacientes con diabetes mellitus.**

Autores: Rangel G, Cebrián CJ, Mora MT, **Labrador PJ**, Marín JP, García-Bernalt V, Gallego S, Castellano I, Novillo R, Gómez-Martino JR.

17ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Madrid. Marzo 2012.

Hipertension y riesgo cardiovascular 2012;29(Esp-Congreso):114-5.

Póster moderado: **Influencia de la función renal en el perfil lipídico en población atendida en Atención Primaria.**

Autores: Mora MT, Rangel G, Cebrián CJ, **Labrador PJ**, García-Bernalt V, Marín JP, Gallego S, Castellano I, Novillo R, Gómez-Martino JR.

17ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Madrid. Marzo 2012.

Hipertension y riesgo cardiovascular 2012;29(Esp-Congreso):29-30.

Póster: Prevalencia de dislipemia en población general.

Autores: Cebrián CJ, Mora MT, Rangel G, **Labrador PJ**, Gallego S, García-Bernalt V, Novillo R, Deira JL, Marín JP, Gómez-Martino JR.

17ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Madrid. Marzo 2012.

Hipertension y riesgo cardiovascular 2012;29(Esp-Congreso):30.

Comunicación oral: Diabetes mellitus y albuminuria.

Autores: Rangel G, Cebrián CJ, Mora MT, **Labrador PJ**, Marín JP, García-Bernalt V, Gallego S, Castellano I, Deira JL, Novillo R, Gómez-Martino JR.

IX Congreso de la SexHTA. Mérida (Badajoz). Noviembre 2011.

Comunicación: Perfil lipídico en pacientes con enfermedad renal.

Autores: Mora MT, Rangel G, Cebrián CJ, **Labrador PJ**, García-Bernalt V, Marín JP, Gallego S, Castellano I, Novillo R, Deira JL, Gómez-Martino JR.

IX Congreso de la SexHTA. Mérida (Badajoz). Noviembre 2011.

Comunicación oral: Dislipemia en población general del Area de Salud de Cáceres.

Autores: Cebrián CJ, Mora MT, Rangel G, **Labrador PJ**, Marín JP, Gallego S, García-Bernalt V, Castellano I, Novillo R, Deira JL, Gómez-Martino JR.

IX Congreso de la SexHTA. Mérida (Badajoz). Noviembre 2011.

Póster: Estudio comparativo entre MDRD y CKD-EPI.

Autores: Arrebola JD, González Castillo PM, Machuca I, Camilo M, Mengotti T, Jiménez M, Martín Oncina J, **Labrador PJ**.

XXXII Congreso Nacional de la SEMI. Maspalomas (Gran Canaria). Octubre 2011.

Revista Clínica Española 2011;Esp Congreso:.

Póster: Concordancia entre MDRD y CKD-EPI.

Autores: **Labrador PJ**, González Castillo PM, Mengotti T, Jiménez M, Bueno MJ, Martín Oncina J.

XLI Congreso de la SEN. Sevilla. Octubre 2011.

Nefrología 2011;31(s2):66.

Póster: Patients with very high cardiovascular risk are late referral to nephrology.

Autores: **Labrador PJ**, González Castillo PM.

XLVIII ERA-EDTA Congress. Praga (República Checa). Junio 2011.

Nephrology Dialysis and Transplantation Plus 2011;4(s2) .

Póster: Is MDRD enough to improve nephrology referral?.

Autores: **Labrador PJ**, González Castillo PM.

XLVIII ERA-EDTA Congress. Praga (República Checa). Junio 2011.

Nephrology Dialysis and Transplantation Plus 2011;4(s2) .

Comunicación oral: Existe un cambio en el perfil del paciente derivado por disfunción renal.

Autores: **Labrador PJ**, González Castillo PM, Koussa M.

XIX Reunión de la SENE. Hervás (Cáceres). Marzo 2011.

Comunicación: Características de los pacientes con discordancia entre MDRD y CKD-EPI.

Autores: **Labrador PJ**, González Castillo PM, Jiménez M, Mengotti T, Martín Oncina J.

XIX Reunión de la SENE. Hervás (Cáceres). Marzo 2011.

Póster: **Cardiovascular risk stratification through primary care clinical analysis.**

Autores: González Castillo PM, Jiménez Alvaro M, Mengotti Fernández de los Ríos T, Martín Oncina J, **Labrador PJ.**

20th Scientific Meeting European Society of Hypertension. Oslo (Noruega). Junio 2010.

Journal of Hypertension 2010; 28(e-Supplement A):e333.

Comunicación oral: **Renal damage. What formula do we use?.**

Autores: **Labrador PJ,** González Castillo PM.

20th Scientific Meeting European Society of Hypertension. Oslo (Noruega). Junio 2010.

Journal of Hypertension 2010; 28(e-Supplement A):e402.

Póster: **Riesgo cardiovascular en el Área de Salud de Plasencia. Estimación mediante las analíticas de Atención Primaria.**

Autores: Pérez Pino MT, Maya Castaño AI, Valero Oropesa M, González Castillo PM, Jiménez Álvaro M, **Labrador Gómez PJ.**

II Congreso Regional de SEMERGEN Extremadura. Plasencia (Cáceres). Marzo 2010.

Póster: **Determinación de daño renal. Influencia de la ecuación empleada.**

Autores: **Labrador PJ,** González Castillo PM.

15ª Reunión Nacional SEH-LELHA. Zaragoza. Marzo 2010.

Hipertensión y Riesgo Cardiovascular 2010;27, Especial Congreso 1,153(P349).

Póster: **Estimación del riesgo cardiovascular poblacional a través de analíticas de Atención Primaria.**

Autores: González Castillo PM, Mengotti T, Jiménez M, Martín Oncina J, **Labrador PJ.**

15ª Reunión Nacional SEH-LELHA. Zaragoza. Marzo 2010.

Hipertensión y Riesgo Cardiovascular 2010;27, Especial Congreso 1,174(P399).

Póster: **Hiperuricemia en el Área de Salud de Plasencia. Su relación con la enfermedad renal crónica.**

Autores: **Labrador PJ,** González Castillo PM, Mengotti Fernández de los Ríos T, Jiménez M, Bueno M, Vicente F.

III Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. Valencia. Octubre 2009.

Laboratorio Clínico 2009;2(especial congreso):239.P682.

Póster: **¿Es suficiente el empleo de la ecuación MDRD para mejorar la remisión a Nefrología?.**

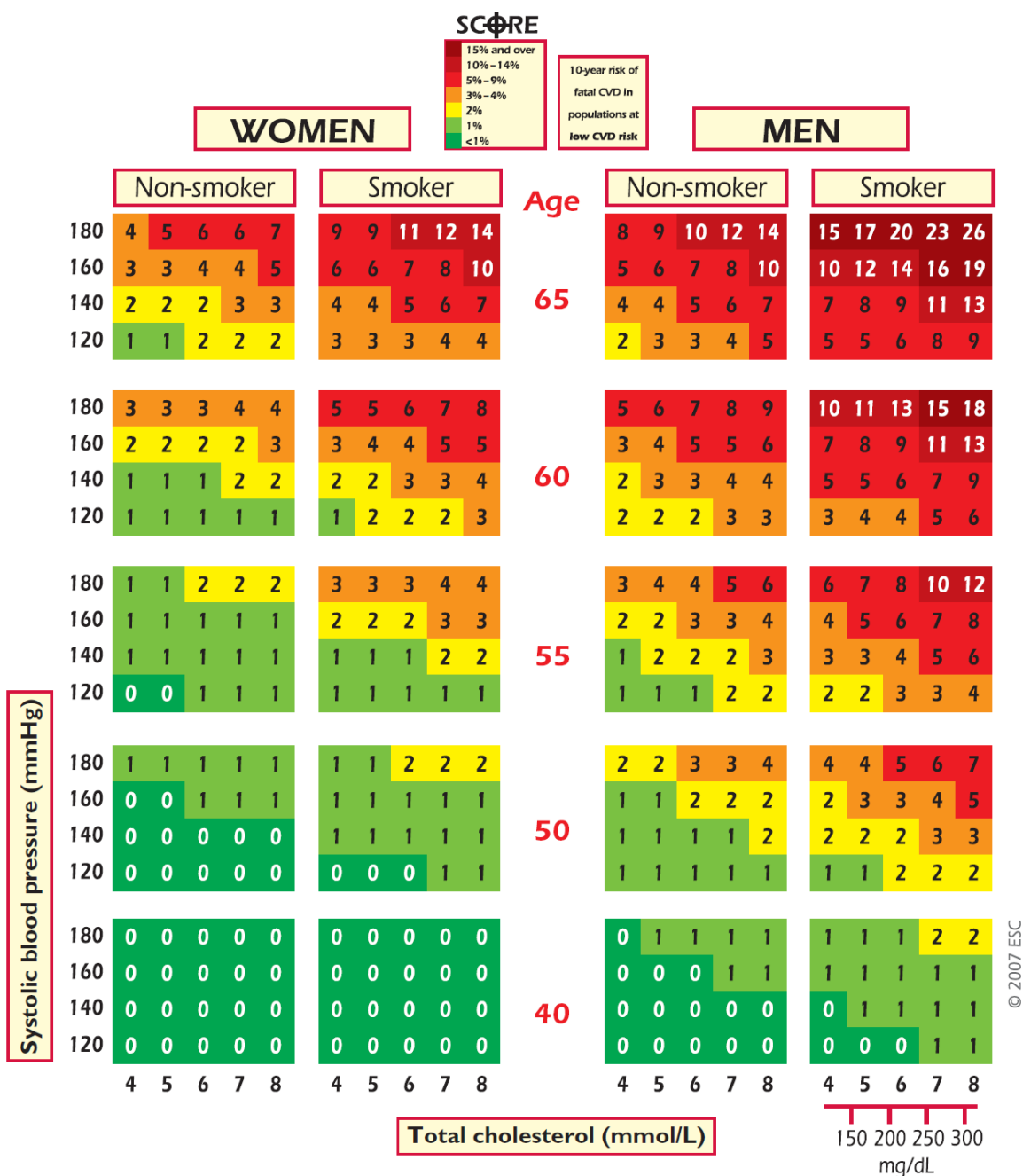
Autores: González Castillo PM, Maya AI, Valero M, Arrebola JD, Jiménez M, Mengotti T, Martín Oncina J, **Labrador PJ.**

XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Pamplona. Octubre 2009.

Nefrología 2009; 29(s2):15. P54

10. ANEXOS.

FUNCIÓN SCORE PARA PAÍSES CON BAJO RIESGO 2012.-



Low CVD countries are Andorra, Austria, Belgium, Cyprus, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Monaco, The Netherlands, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom.

Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular fatal en países con bajo riesgo cardiovascular de acuerdo con los siguientes factores de riesgo: edad, género, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total. El riesgo cardiovascular total (fatal y no fatal) será aproximadamente tres veces mayor del calculado en la tabla.

FUNCIÓN DE FRAMINGHAM DE D'AGOSTINO 2008.-

Table 5. CVD Points for Women

Points	Age, y	HDL	Total Cholesterol	SBP Not Treated	SBP Treated	Smoker	Diabetic
-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Yes	
4	40-44		240-279	150-159			Yes
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
Points allotted							Total

SBP indicates systolic blood pressure.

Table 7. CVD Points for Men

Points	Age, y	HDL	Total Cholesterol	SBP Not Treated	SBP Treated	Smoker	Diabetic
-2		60+		<120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Yes
4			280+		140-159	Yes	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						
Points allotted							Total

Table 8. CVD Risk for Men

Points	Risk, %
≤ -3 or less	<1
-2	1.1
-1	1.4
0	1.6
1	1.9
2	2.3
3	2.8
4	3.3
5	3.9
6	4.7
7	5.6
8	6.7
9	7.9
10	9.4
11	11.2
12	13.2
13	15.6
14	18.4
15	21.6
16	25.3
17	29.4
18+	>30

Table 6. CVD Risk for Women

Points	Risk, %
≤ -2	<1
-1	1.0
0	1.2
1	1.5
2	1.7
3	2.0
4	2.4
5	2.8
6	3.3
7	3.9
8	4.5
9	5.3
10	6.3
11	7.3
12	8.6
13	10.0
14	11.7
15	13.7
16	15.9
17	18.5
18	21.5
19	24.8
20	28.5
21+	>30

FUNCIÓN DE FRAMINGHAM DE WILSON 1998.-

Step 1

Age	LDL Pts	Chol Pts
30-34	-1	[-1]
35-39	0	[0]
40-44	1	[1]
45-49	2	[2]
50-54	3	[3]
55-59	4	[4]
60-64	5	[5]
65-69	6	[6]
70-74	7	[7]

Step 2

LDL - C		
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts
<100	<2.59	-3
100-129	2.60-3.36	0
130-159	3.37-4.14	0
160-190	4.15-4.92	1
≥190	≥4.92	2

Cholesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Chol Pts
<160	<4.14	[-3]
160-199	4.15-5.17	[0]
200-239	5.18-6.21	[1]
240-279	6.22-7.24	[2]
≥280	≥7.25	[3]

Step 3

HDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	Chol Pts
<35	<0.90	2	[2]
35-44	0.91-1.16	1	[1]
45-49	1.17-1.29	0	[0]
50-59	1.30-1.55	0	[0]
≥60	≥1.56	-1	[-2]

Step 4

Blood Pressure				
Systolic (mm Hg)	Diastolic (mm Hg)			
	<80	80-84	85-89	90-99
<120	0 [0] pts			
120-129		0 [0] pts		
130-139			1 [1] pts	
140-159				2 [2] pts
≥160				3 [3] pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

Step 5

Diabetes		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

Step 6

Smoker		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

(sum from steps 1-6)

Step 7

Adding up the points

Age	_____
LDL-C or Chol	_____
HDL - C	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point total	_____

(determine CHD risk from point total)

Step 8

CHD Risk			
LDL Pts	10 Yr CHD Risk	Chol Pts	10 Yr CHD Risk
<-3	1%		
-2	2%		
-1	2%	[-1]	[2%]
0	3%	[0]	[3%]
1	4%	[1]	[3%]
2	4%	[2]	[4%]
3	6%	[3]	[5%]
4	7%	[4]	[7%]
5	9%	[5]	[8%]
6	11%	[6]	[10%]
7	14%	[7]	[13%]
8	18%	[8]	[16%]
9	22%	[9]	[20%]
10	27%	[10]	[25%]
11	33%	[11]	[31%]
12	40%	[12]	[37%]
13	47%	[13]	[45%]
≥14	≥56%	≥14	≥53%

(compare to average person your age)

Step 9

Comparative Risk			
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Average 10 Yr Hard* CHD Risk	Low** 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	1%	2%
35-39	5%	4%	3%
40-44	7%	4%	4%
45-49	11%	8%	4%
50-54	14%	10%	6%
55-59	16%	13%	7%
60-64	21%	20%	9%
65-69	25%	22%	11%
70-74	30%	25%	14%

* Hard CHD events exclude angina pectoris

** Low risk was calculated for a person the same age, optimal blood pressure, LDL-C 100-129 mg/dL or cholesterol 160-199 mg/dl, HDL-C 45 mg/dL for men or 55 mg/dL for women, non-smoker, no diabetes

Risk estimates were derived from the experience of the Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

Key

Color	Relative Risk
green	Very low
white	Low
yellow	Moderate
rose	High
red	Very high

Tabla para mujeres.

Step 1

Age			
Years	LDL Pts	Chol Pts	
30-34	-9	[-9]	
35-39	-4	[-4]	
40-44	0	[0]	
45-49	3	[3]	
50-54	6	[6]	
55-59	7	[7]	
60-64	8	[8]	
65-69	8	[8]	
70-74	8	[8]	

Step 2

LDL - C		
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts
<100	<2.59	-2
100-129	2.60-3.36	0
130-159	3.37-4.14	0
160-190	4.15-4.92	2
≥190	≥4.92	2

Cholesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Chol Pts
<160	<4.14	[-2]
160-199	4.15-5.17	[0]
200-239	5.18-6.21	[1]
240-279	6.22-7.24	[1]
≥280	≥7.25	[3]

Step 3

HDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	Chol Pts
<35	<0.90	5	[5]
35-44	0.91-1.16	2	[2]
45-49	1.17-1.29	1	[1]
50-59	1.30-1.55	0	[0]
≥60	≥1.56	-2	[-3]

Step 4

Blood Pressure				
Systolic (mm Hg)	Diastolic (mm Hg)			
	<80	80-84	85-89	90-99 ≥100
<120	-3 [-3] pts			
120-129	0 [0] pts			
130-139		0 [0] pts		
140-159			2 [2] pts	
≥160				3 [3] pts

* Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

Step 5

Diabetes		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	4	[4]

Step 6

Smoker		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

(sum from steps 1-6)

Step 7

Adding up the points	
Age	_____
LDL-C or Chol	_____
HDL - C	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point total	_____

(determine CHD risk from point total)

Step 8

CHD Risk			
LDL Pts Total	10 Yr CHD Risk	Chol Pts Total	10 Yr CHD Risk
≤-2	1%	≤-2	[1%]
-1	2%	[-1]	[2%]
0	2%	[0]	[2%]
1	2%	[1]	[2%]
2	3%	[2]	[3%]
3	3%	[3]	[3%]
4	4%	[4]	[4%]
5	5%	[5]	[4%]
6	6%	[6]	[5%]
7	7%	[7]	[6%]
8	8%	[8]	[7%]
9	9%	[9]	[8%]
10	11%	[10]	[10%]
11	13%	[11]	[11%]
12	15%	[12]	[13%]
13	17%	[13]	[15%]
14	20%	[14]	[18%]
15	24%	[15]	[20%]
16	27%	[16]	[24%]
≥17	≥32%	≥17	≥27%

(compare to average person your age)

Step 9

Comparative Risk			
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Average 10 Yr Hard* CHD Risk	Low** Risk
30-34	<1%	<1%	<1%
35-39	<1%	<1%	1%
40-44	2%	1%	2%
45-49	5%	2%	3%
50-54	8%	3%	5%
55-59	12%	7%	7%
60-64	12%	8%	8%
65-69	13%	8%	8%
70-74	14%	11%	8%

Key

Color	Relative Risk
green	Very low
white	Low
yellow	Moderate
rose	High
red	Very high

* Hard CHD events exclude angina pectoris

** Low risk was calculated for a person the same age, optimal blood pressure, LDL-C 100-129 mg/dL or cholesterol 160-199 mg/dl, HDL-C 45 mg/dL for men or 55 mg/dL for women, non-smoker, no diabetes

Risk estimates were derived from the experience of the Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

Tabla para hombres.

FUNCIÓN POOLED COHORT RISK EQUATIONS DE LA ACC/AHA 2013.-

Table A. Equation Parameters of the Pooled Cohort Equations for Estimation of 10-Year Risk of Hard ASCVD* and Specific Examples for Each Race and Sex Group

	White			African American		
	Coefficient	Individual Example Value	Coefficient × Value†	Coefficient	Individual Example Value	Coefficient × Value†
Women (Example: 55 years of age with total cholesterol 213 mg/dL, HDL-C 50 mg/dL, untreated systolic BP 120 mm Hg, nonsmoker, and without diabetes)						
Ln Age (y)	-29.799	4.01	-119.41	17.114	4.01	68.58
Ln Age, Squared	4.884	16.06	78.44	N/A	N/A	N/A
Ln Total Cholesterol (mg/dL)	13.540	5.36	72.59	0.940	5.36	5.04
Ln Age × Ln Total Cholesterol	-3.114	21.48	-66.91	N/A	N/A	N/A
Ln HDL-C (mg/dL)	-13.578	3.91	-53.12	-18.920	3.91	-74.01
Ln Age × Ln HDL-C	3.149	15.68	49.37	4.475	15.68	70.15
Ln Treated Systolic BP (mm Hg)	2.019	—	—	29.291	—	—
Ln Age × Ln Treated Systolic BP	N/A	N/A	N/A	-6.432	—	—
Ln Untreated Systolic BP (mm Hg)	1.957	4.79	9.37	27.820	4.79	133.19
Ln Age × Ln Untreated Systolic BP	N/A	N/A	N/A	-6.087	19.19	-116.79
Current Smoker (1=Yes, 0=No)	7.574	0	0	0.691	0	0
Ln Age × Current Smoker	-1.665	0	0	N/A	N/A	N/A
Diabetes (1=Yes, 0=No)	0.661	0	0	0.874	0	0
Individual Sum			-29.67			86.16
Mean (Coefficient × Value)	N/A	N/A	-29.18	N/A	N/A	86.61
Baseline Survival	N/A	N/A	0.9665	N/A	N/A	0.9533
Estimated 10-y Risk of Hard ASCVD	N/A	N/A	2.1%	N/A	N/A	3.0%
Men (Example: 55 years of age with total cholesterol 213 mg/dL, HDL-C 50 mg/dL, untreated systolic BP 120 mm Hg, nonsmoker, and without diabetes)						
Ln Age (y)	12.344	4.01	49.47	2.469	4.01	9.89
Ln Total Cholesterol (mg/dL)	11.853	5.36	63.55	0.302	5.36	1.62
Ln Age × Ln Total Cholesterol	-2.664	21.48	-57.24	N/A	N/A	N/A
Ln HDL-C (mg/dL)	-7.990	3.91	-31.26	-0.307	3.91	-1.20
Ln Age × Ln HDL-C	1.769	15.68	27.73	N/A	N/A	N/A
Ln Treated Systolic BP (mm Hg)	1.797	—	—	1.916	—	—
Ln Untreated Systolic BP (mm Hg)	1.764	4.79	8.45	1.809	4.79	8.66
Current Smoker (1=Yes, 0=No)	7.837	0	0	0.549	0	0
Ln Age × Current Smoker	-1.795	0	0	N/A	N/A	N/A
Diabetes (1=Yes, 0=No)	0.658	0	0	0.645	0	0
Individual Sum			60.69			18.97
Mean (Coefficient × Value)	N/A	N/A	61.18	N/A	N/A	19.54
Baseline Survival	N/A	N/A	0.9144	N/A	N/A	0.8954
Estimated 10-y Risk of Hard ASCVD	N/A	N/A	5.3%	N/A	N/A	6.1%

*Defined as first occurrence of nonfatal myocardial infarction or CHD death, or fatal or nonfatal stroke.

†Coefficient × Value: For age, lipids, and BP, defined as the natural log of the value multiplied by the parameter estimate. When an age interaction is present with lipids or BP, the natural log of age is multiplied by the natural log of the lipid or BP, and the result is multiplied by the parameter estimate. N/A indicates that that specific covariate was not included in the model for that sex–race group; — indicates that this value was not included in the example (eg, this example used untreated systolic BP, not treated systolic BP).

ASCVD indicates atherosclerotic cardiovascular disease; BP indicates blood pressure; CHD, coronary heart disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; Ln, natural logarithm; and N/A, not included.

Parámetros de la ecuación Pooled Cohort para la estimación del riesgo a 10 años de un evento aterosclerótico mayor (enfermedad coronaria o ictus fatal y no fatal).

Table B. Estimating an Individual's 10-Year Risk of Incident Hard ASCVD

The hypothetical profile provided in Table 5 (the "Individual Example Value" column) is identical for each race and sex group and is based on the overall sample mean. The profile assumes an individual 55 years of age (for which the $\text{Ln}[\text{Age}] = 4.01$), with a total cholesterol of 213 mg/dL, HDL-C of 50 mg/dL, and an untreated systolic BP of 120 mm Hg. This individual is not a current smoker and does not have diabetes. For the equations, the values for age, lipids, and systolic BP are Ln transformed. Interactions between age and lipids or age and systolic BP use the natural log of each variable (eg, $\text{Ln}[\text{Age}] \times \text{Ln}[\text{Total Cholesterol}]$).

Calculation of the 10-year risk estimate for hard ASCVD can best be described as a series of steps. The natural log of age, total cholesterol, HDL-C, and systolic BP are first calculated with systolic BP being either a treated or untreated value. Any appropriate interaction terms are then calculated. These values are then multiplied by the coefficients from the equation ("Coefficient" column of Table A) for the specific race-sex group of the individual. The "Coefficient \times Value" column in the table provides the results of the multiplication for the risk profile described above.

The sum of the "Coefficient \times Value" column is then calculated for the individual. For the profile shown in Table A, this value is shown as "Individual Sum" for each race and sex group.

The estimated 10-year risk of a first hard ASCVD event is formally calculated as 1 minus the survival rate at 10 years ("Baseline Survival" in Table A), raised to the power of the exponent of the "Coefficient \times Value" sum minus the race- and sex-specific overall mean "Coefficient \times Value" sum; or, in equation form:

$$1 - S_{10}^{(\text{Ind} \times \text{B} - \text{Mean} \times \text{B})}$$

Using white men as an example:

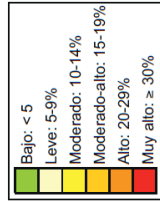
$$1 - 0.9144e^{(60.69 - 61.18)}$$

equates to a 5.3% probability of a first hard ASCVD event within 10 years.

ASCVD indicates atherosclerotic cardiovascular disease; BP, blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; and Ln, natural logarithm.

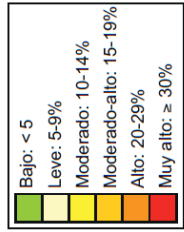
ECUACIÓN ERICE.-

		Varones sin tratamiento antihipertensivo										Varones sin tratamiento antihipertensivo														
		Diabéticos					No fumadores					Fumadores					No fumadores					Fumadores				
		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	
≥ 80	Colesterol	56	57	58	55	66	67	69	65	46	47	48	45	56	57	58	55	46	47	48	45	56	57	58	55	
	≥ 180	4	4	4	5	6	6	6	6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	160-180	54	54	56	52	64	65	67	63	44	45	46	43	54	54	56	52	44	45	46	43	54	54	56	52	
	140-160	51	51	53	49	61	62	64	60	41	42	44	40	51	51	53	49	41	42	44	40	51	51	53	49	
70-79	PA	38	38	40	36	47	47	49	45	30	30	32	30	38	38	40	36	30	30	32	29	27	35	35	37	34
	≥ 180	35	35	37	34	43	44	45	42	27	28	29	27	35	35	37	34	27	28	29	27	35	35	37	34	
	160-180	33	33	35	32	41	42	43	40	26	26	28	25	33	33	35	32	26	26	28	25	33	33	35	32	
	140-160	31	31	33	30	39	39	41	37	24	25	26	23	31	31	33	30	24	25	26	23	31	31	33	30	
60-69	PA	22	22	23	21	28	28	29	27	17	17	18	16	22	22	23	21	17	17	18	16	22	22	23	21	
	≥ 180	24	24	25	23	30	30	32	32	18	19	19	18	24	24	25	23	18	19	19	18	24	24	25	23	
	160-180	22	23	24	22	28	29	30	30	17	18	18	17	22	23	24	22	17	18	18	17	22	23	24	22	
	140-160	21	21	22	20	27	27	28	26	16	16	17	15	21	21	22	20	16	16	17	15	21	21	22	20	
50-59	PA	14	15	15	15	19	19	19	18	11	11	12	11	14	15	15	15	11	11	12	10	12	12	13	12	
	≥ 180	12	12	13	12	16	16	17	15	9	9	9	9	12	12	12	11	9	9	9	9	12	12	13	12	
	160-180	12	12	12	11	15	15	16	16	9	9	9	9	12	12	12	11	9	9	9	9	12	12	13	12	
	140-160	11	11	11	10	14	14	14	13	8	8	8	8	11	11	11	10	8	8	8	8	11	11	11	10	
40-49	PA	7	7	8	7	9	10	10	9	6	6	6	5	7	7	8	7	6	6	6	5	7	7	8	7	
	≥ 180	5	5	5	5	6	6	6	6	3	3	3	3	4	4	4	3	3	3	3	4	4	4	5	5	
	160-180	4	4	4	4	6	6	6	5	3	3	3	3	4	4	4	3	3	3	3	4	4	4	5	5	
	140-160	4	4	4	4	5	5	5	5	3	3	3	3	4	4	4	3	3	3	3	4	4	4	5	5	
30-39	PA	3	3	3	3	3	4	4	3	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	
	≥ 180	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3	3	3	
	160-180	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3	3	3	
	140-160	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3	3	3	
Colesterol	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
≥ 180	5,2-6,4	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8		



Riesgo absoluto a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal o no mortal. Hombres sin tratamiento hipertenso. PAs: presión arterial sistólica.

		Mujeres sin tratamiento antihipertensivo										Mujeres sin tratamiento antihipertensivo									
		Diabéticas					No diabéticas					No fumadoras					Fumadoras				
		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8
≥ 80	Colesterol	70	71	69	62	84	84	83	77	54	55	53	46	69	69	68	61	69	69	68	61
	≥ 180	50	50	49	42	64	65	64	56	36	36	35	30	48	49	48	41	48	49	48	41
	160-180	56	57	55	48	71	72	70	63	41	42	40	34	55	55	54	47	55	55	54	47
	140-160	54	54	53	46	69	69	68	60	39	40	38	33	53	53	52	45	53	53	52	45
	< 140	39	39	38	33	53	53	52	45	27	28	27	22	38	38	37	32	38	38	37	32
70-79	≥ 180	24	25	24	20	34	35	34	30	16	17	16	15	24	24	23	20	24	24	23	20
	160-180	29	29	28	24	40	40	39	33	19	19	19	16	28	28	27	23	28	28	27	23
	140-160	27	27	27	22	38	38	37	32	18	19	18	15	26	27	26	22	26	27	26	22
	< 140	21	21	21	20	29	29	29	25	14	14	14	11	20	21	20	20	20	21	20	20
	≥ 180	13	13	12	10	18	19	18	15	8	8	8	7	12	12	12	10	12	12	12	10
60-69	≥ 180	14	14	14	12	19	19	19	18	9	9	9	8	14	14	14	12	14	14	14	12
	160-180	14	14	14	11	19	19	19	17	9	9	9	7	14	14	13	11	14	14	13	11
	140-160	12	12	12	10	18	18	17	15	8	8	8	6	12	12	11	10	12	12	11	10
	< 140	7	7	7	6	10	10	10	10	5	5	5	5	7	7	7	5	7	7	7	5
	≥ 180	8	8	8	7	12	12	12	10	5	6	5	5	5	8	8	6	6	8	8	6
50-59	≥ 180	8	8	8	6	12	12	11	10	5	5	5	5	8	8	7	6	8	8	7	6
	160-180	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	140-160	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
	< 140	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	≥ 180	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30-49	Colesterol	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8



Riesgo absoluto a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal o no mortal. Mujeres sin tratamiento hipertensivo. PAS: presión arterial sistólica.

TABLA DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO TOTAL DE LA ESH/ESC 2013.-

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
≥3 RF	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

